



(19)

Generated Document

(11) Publication number:

02169569 A

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 63324620

(22) Application date: 22.12.88

(51) Intl. Cl.: C07D207/09 A61K 31/40 A61K 31/435
A61K 31/445 A61K 31/47 A61K 31/495
A61K 31/55 C07D211/08 C07D211/40
C07D295/10 C07D401/00 C07D405/12
C07D413/06 C07D471/04

(30) Priority:

(43) Date of application
publication: 29.06.90

(84) Designated
contracting states:

(71) Applicant: EISAI CO LTD

(72) Inventor: SUGIMOTO HACHIRO
TSUCHIYA YUTAKA
HIGURE KUNIZO
KARIBE NORIO
IIMURA YOICHI
SASAKI ATSUSHI
YAMANISHI YOSHIHARU
OGURA HIROO
ARAKI SHIN
OZASA TAKASHI
KUBOTA ATSUSHI
OZASA MICHIO
YAMATSU KIYOMI

(74) Representative:

(54) DRUG CONTAINING CYCLIC AMINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

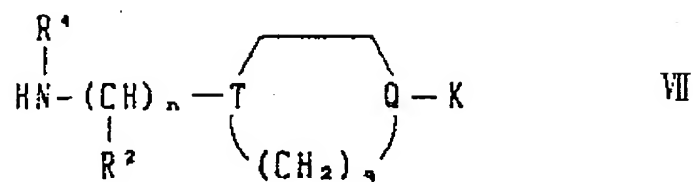
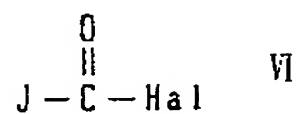
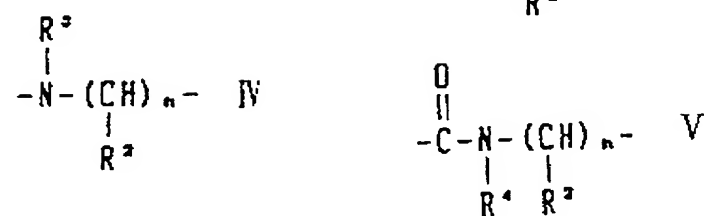
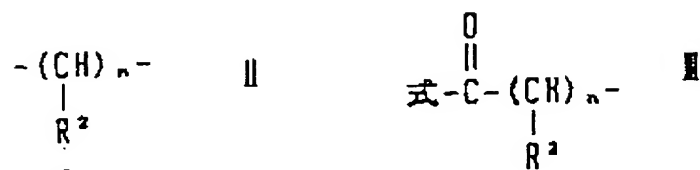
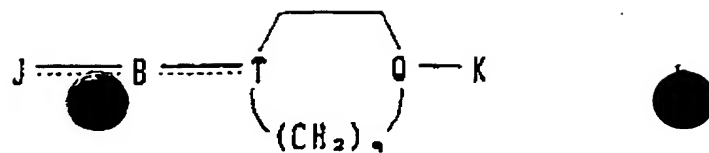
NEW MATERIAL: The compound of formula I [J is phenyl, pyridyl, indanyl, indanonyl, alkyl, etc.; B is group of formula II-formula V (R₂ is H or methyl; R₃ is H, alkyl, acyl, phenyl, etc.; R₄ is H, alkyl or phenyl; n is 0-10), etc.; T is N or C; Q is N, C or N-O; K is H, phenyl, arylalkyl, cinnamyl, alkyl, pyridylmethyl, acyl, etc.; q is 1-3] and its salt.

EXAMPLE: 1-Benzyl-4-[2-[(1-indanon)-2-yl]]ethylpiperidine hydrochloride.

USE: It has strong acetylcholine esterase inhibiting action and choline acetyltransferase activating action and is useful for the remedy and prevention of central nervous diseases.

PREPARATION: A compound of formula I wherein B is group of formula V can be produced e.g. by reacting an acid halide of formula VI with a cyclic amine derivative of formula VII in an organic solvent in the presence of a desalting agent.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&Japio



⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平2-169569

⑤Int. Cl. ⁸

識別記号

庁内整理番号

④公開 平成2年(1990)6月29日

C 07 D 207/09
A 61 K 31/40
31/435

AAM

6742-4C

✱

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全54頁)

⑤4発明の名称 環状アミン誘導体を含む医薬

②特 願 昭63-324620

②出 願 昭63(1988)12月22日

⑦発 明 者 杉 本 八 郎 茨城県牛久市柏田町3073-13

⑫ 発 明 者 土 屋 裕 茨城県牛久市栄町 2-35-16

⑦発 明 者 日 暮 邦 造 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮

発 明 者 荻 部 則 夫 茨城県つくば市春日 4-19-13 エーザイ紫山寮

⑦発 明 者 飯 村 洋 一 茨城県つくば市天久保 2-23-5 メゾン学園103

⑦発 明 者 佐 々 木 淳 茨城県つくば市春日4-19-13 エーザイ紫山寮

⑦2発 明 者 山 西 嘉 晴 茨城県竜ヶ崎市松葉3-2-4

⑫発 明 者 小 倉 博 雄 茨城県土浦市永国1115-6

⑦出 題 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号

⑦代理人 弁理士 古谷 肇

最終頁に続く

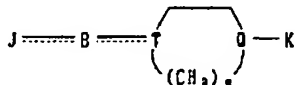
明 細 書

1. 発明の名称

環状アミン誘導体を含む医薬

2. 特許請求の範囲

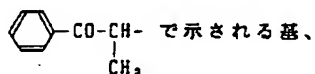
1 次の一般式



〔式中、

Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基：①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

(b) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式



(c)環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(d) 低級アルキル基、又は

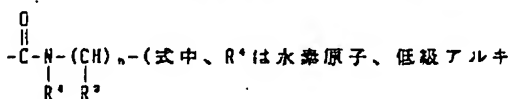
(e) 式 $R^1-CH=CH-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)

で示される基を意味する。

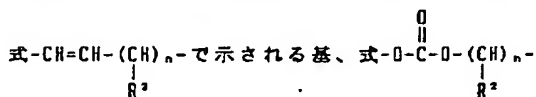


で示される基、式 $\begin{array}{c} | \\ -N-(CH)_n- \\ | \\ R^2 \end{array}$ (式中、 R^2 は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキル
スルホニル基、置換されてもよいフェニル基
又はベンジル基を意味する) で示される基、式



ル基又はフェニル基を意味する) で示される基、



で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、

式 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示さ

れる基、式 $\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH})_n-$ で示される基 (以上の式

中、 n は 0 又は 1~10 の整数を意味する。 R^2 は式 $-(\text{CH})_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。) 式 $=(\text{CH}=\text{CH})_b-$ (式中、 b は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $=\text{CH}-(\text{CH}_2)_c-$ (式中、 c は 0 又は 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $=(\text{CH}-\text{CH})_d=$ (式中、 d は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示され

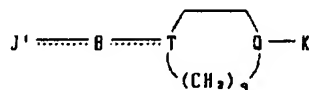
味する。

q は 1~3 の整数を意味する。

式中、 \cdots は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づく疾患の治療・予防剤。

2 一般式



(式中、

J' はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨

式 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ で示される基、

る基、式 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式

式 $\text{O}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $\text{CH}_2-\text{CH}(\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$ で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ で示さ

れる基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

T は窒素原子又は炭素原子を意味する。

Q は窒素原子、炭素原子又は式 $>\text{N}-\text{O}$ で示される基を意味する。

K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意

B は式 $-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $-\text{N}-(\text{CH})_n-$ (式中、 R^2 は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{N}-(\text{CH})_n-$ (式中、 R^1 は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する) で示される基、

式 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{O}-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $\text{O}=\text{C}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、

式 $\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH})_n-$ で示される基、式 $\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、

式 $(\text{CH}_2)_n-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH})_n-$ で示される基、

式 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ で示される基、

で示される基、式 $-(CH_2)_n-CO-NH-(CH)_m-$ で示さ

れる基、式 $-CH(OH)-(CH)_n-$ で示される基 (以上の式

中、 n は 0 又は 1~10 の整数を意味する。 R^1 は式 $-(CH)_n-$ で示されるアルキレン基が置換基を

持たないか、又は 1 つ又は 1 つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。) 式 $=(CH-CH=CH)_b-$ (式中、 b は 1~3 の整数を意味する) で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、 c は 0 又は 1~9 の整数を意味する) で示される基、式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、 d は 0 又は 1~5 の整数を意味する) で示さ

る基、式 $-C(=O)-CH=CH-CH_2-$ で示される基、式 $-C(=O)-CH_2-CH(OH)-CH_2-$ で示される基、式 $-CH(CH_3)-C(=O)-NH-CH_2-$

で示される基、式 $-CH=CH-C(=O)-NH-(CH_2)_q-$ で示さ

れる基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基、式 $-S-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

T は窒素原子又は炭素原子を意味する。

Q は窒素原子、炭素原子又は式 $\begin{matrix} & N & \\ & \diagup \quad \diagdown & \\ & R & \end{matrix} \rightarrow O$ で示される基を意味する。

K は水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

q は 1~3 の整数を意味する。

式中、 \cdots は単結合若しくは二重結合を意味する。]

で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩を有効成分とする請求項 1 記載の治療・予防剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規環状アミン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

〔発明に至る背景及び従来技術〕

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが渴望されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際にも試みられている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィゾスチグミン、ネトラ

ヒドロアミノアクリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

更に、最近コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用もこれらの疾患の治療に有効であることが注目されている。

そこで本発明者らは、この作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後で述べる一般式 (I) で示される環状アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを見出した。

具体的には下記の構造式 (I) で表される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用を有し、更に強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有するため、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来この分野で汎用されているフィゾスチ

グミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼの賦活作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。

代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表される各種痴呆があるが、そのほかハンチントン舞蹈病、ピック病、晩発性運動異常症などを挙げることができる。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

【発明の構成及び効果】

(e) 式 $R^1-CH=CH-$ (式中、 R^1 は水素原子又は低級アルコキシカルボニル基を意味する)
で示される基を意味する。

Bは式-(CH)_n-で示される基、式-

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}-(\text{CH})_n- \\ | \\ \text{R}^2 \end{array}$$

で示される基、式-

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{N}-(\text{CH})_n- \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$$

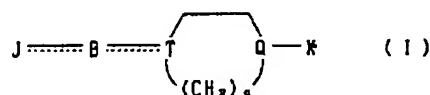
(式中、R³は水素

原子、低級アルキル基、アシル基、低級アルキルスルホニル基、置換されてもよいフェニル基又はベンジル基を意味する) で示される基、式

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-(\text{CH})_n- \quad (\text{式中、R}^1 \text{は水素原子、低級アルキル基又はフェニル基を意味する}) \\ \begin{array}{c} | \quad | \\ \text{R}^1 \quad \text{R}^2 \end{array} \end{array}$$
$$\text{式}-\text{CH}=\text{CH}-\underset{\substack{| \\ \text{R}^2}}{(\text{CH})_n}-\text{で示される基、式}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\underset{\substack{| \\ \text{R}^2}}{(\text{CH})_n}-$$

で示される基、式- $\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH})_n$ -で示される基、

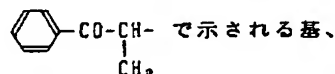
本発明の目的化合物は、次の一般式（１）で表される環状アミン誘導体及びその薬理学的に許容できる塩である。



〔式中、

Jは(a)置換若しくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基、

(b) フェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基：①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式



(c) 環状アミド化合物から誘導される一価の基、

(d) 低級アルキル基、又は

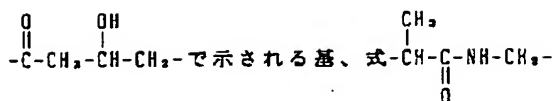
$$\text{式-NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}}}-(\text{CH}_2)_n-\text{で示される基、式-CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{R}^2}{\underset{|}{\text{C}}}}-$$

で示される基、式 $-(CH_2)_2-CO-NH-(CH) \begin{smallmatrix} | \\ R \end{smallmatrix}_n-$ で示さ

れる基、式- $\text{CH}(\text{OH})\text{-(CH)}_n\text{-}$ で示される基（以上の式
 R^2
 中、 n は0又は1～10の整数を意味する。 R^2 は
 式- $\text{(CH)}_n\text{-}$ で示されるアルキレン基が置換基を
 R^2

持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。）、式 $=(CH-CH=CH)_b-$ （式中、 b は1～3の整数を意味する）で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ （式中、 c は0又は1～9の整数を意味する）で示される基、式 $=(CH-CH)_d=$ （式中、 d は0又は1～5の整数を意味する）で示され

る基、式 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ で示される基、式



で示される基、式 $-\text{CH}=\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$ で示される基、式 $-\text{NH}-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{S}-$ で示される基、ジアルキルアミノアルキルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を意味する。

Tは窒素原子又は炭素原子を意味する。

Qは窒素原子、炭素原子又は式 $\text{>N}\rightarrow\text{O}$ で示される基を意味する。

Kは水素原子、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、フェニル基が置換されてもよいシンナミル基、低級アルキル基、ピリジルメチル基、シクロアルキルアルキル基、アダマンタンメチル基、フリルメチル基、シクロアルキル基、低級アルコキシカルボニル基又はアシル基を意味する。

qは1~3の整数を意味する。

エチル-2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基などを挙げることができ、最も好ましいものはメチル基である。

Jにおける「置換もしくは無置換の次に示す基；①フェニル基、②ピリジル基、③ピラジル基、④キノリル基、⑤シクロヘキシル基、⑥キノキサリル基又は⑦フリル基」という定義において、置換基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、tert-ブチル基などの炭素数1~6の低級アルキル基；メトキシ基、エトキシ基など上記の低級アルキル基に対応する低級アルコキシ基；ニトロ基；塩素、臭素、フッ素などのハロゲン；カルボキシ基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、n-ブチロキシカルボニル基など、上記の低級アルコキシ基に対応する低級アルコキ

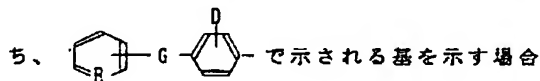
式中、 ----- は単結合若しくは二重結合を意味する。]

本発明化合物(I)における上記の定義において、J, K, R², R⁴ にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基；sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基（アミル基）、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1,2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,2,2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-

シカルボニル基；アミノ基；モノ低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；カルバモイル基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、パレリルアミノ基、ビバロイルアミノ基など、炭素数1~6の脂肪族飽和モノカルボン酸から誘導されるアシルアミノ基；シクロヘキシルオキシカルボニル基などのシクロアルキルオキシカルボニル基；メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基などの低級アルキルアミノカルボニル基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、n-プロピルカルボニルオキシ基など前記に定義した低級アルキル基に対応する低級アルキルカルボニルオキシ基；トリフルオロメチル基などに代表されるハロゲン化低級アルキル基；水酸基；ホルミル基；エトキシメチル基、メトキシメチル基、メトキシエチル基などの低級アルコキシ低級アルキル基などを挙げることができる。上記の置換基の説明において、「低級アルキル基」、

「低級アルコキシ基」とは、前記の定義から派生する基をすべて含むものとする。置換基は同一又は異なる1～3個で置換されていてもよい。

更にフェニル基の場合は、次の如き場合も置換されたフェニル基に含まれるものとする。即ち、



(式中、G は式 $\text{C}(=\text{O})-$ で示される基、式 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ で示される基、式 $-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ で示される基、式 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ で示される基、式 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ で示される基、式 $-\text{CH}(\text{OH})-$ で示される基

又は式 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ で示される基を意味する。Bは炭素原子又は窒素原子を意味する。

これらのうち、フェニル基に好ましい置換基としては、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、ハロゲン化低級アルキル基、低級ア

ルコキシカルボニル基、ホルミル基、水酸基、低級アルコキシ低級アルキル基、ハロゲン、ベンゾイル基、ベンジルスルホニル基などを挙げることができる。置換基は同一又は相異なって2つ以上でもよい。

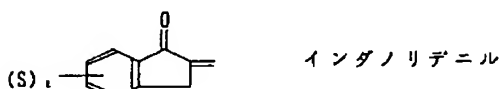
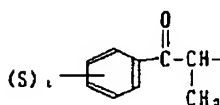
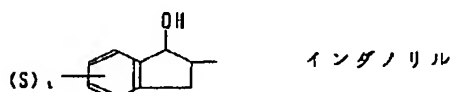
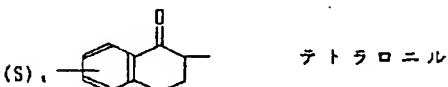
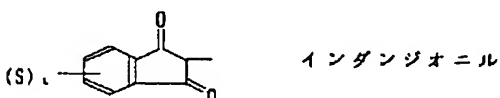
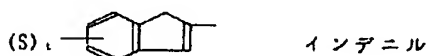
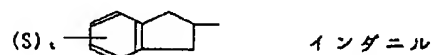
ビリジル基に好ましい基としては、低級アルキル基、アミノ基、ハロゲン原子などを挙げることができる。

ピラジル基に好ましい基としては、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アシルアミノ基、カルバモイル基、シクロアルキルオキシカルボニル基などを挙げることができる。

また、Jとしてのビリジル基は、2-ビリジル基、3-ビリジル基又は4-ビリジル基が望ましく、ピラジル基は2-ピラジル基が望ましく、キノリル基は2-キノリル基又は3-キノリル基が望ましく、キノキサリル基は2-キノキサリル基又は3-キノキサリル基が望ましく、フリル基は2-フリル基が望ましい。

Jの定義において、(a)グループに記載されて

いる①～⑥について、その代表例を示せば以下のとおりである。



上記一連の式において、tは0又は1～4の整数を意味し、sは同一又は相異なる前記したJ(a)の定義における置換基のうち1つ又は水素原子を意味するが、好ましくは水素原子(無置換)、低級アルキル基又は低級アルコキシ基をあげることができる。更に、フェニル環の隣りあう炭素間でメチレンジオキシ基、エチレンジ

オキシ基などのアルキレンジオキシ基で置換されていてもよい。

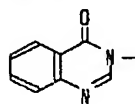
これらのうち最も好ましい場合は、無置換若しくはメトキシ基が1〜3個置換されている場合である。

なお、上記のインダノリデニルは J(b) の定義におけるフェニル基が置換されていてもよい二価の基の例である。すなわち J(b) の②のインダノリルから誘導される代表的な二価の基である。

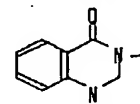
J の定義において、環状アミド化合物から誘導される一価の基とは、例えばキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-オン、ヘキサヒドロベンツアゾシン-オンなどを挙げることができるが、構造式中に環状アミドが存在すればよく、これらのみに限定されない。単環もしくは縮合ヘテロ環から誘導される環状アミドがありうるが、縮合ヘテロ環としては、フェニル環との縮合ヘテロ環が好ましい。この場合、フェニル環は炭素数 1〜6 の低級アルキル基、好ましくは

メチル基、炭素数 1〜6 の低級アルコキシ基、好ましくはメトキシ基あるいはハロゲン原子によって置換されていてもよい。

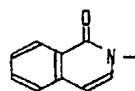
好ましい例を挙げれば次の通りである。



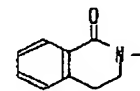
(a)



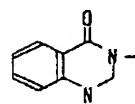
(b)



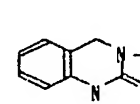
(c)



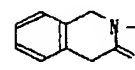
(d)



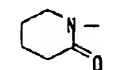
(e)



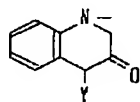
(f)



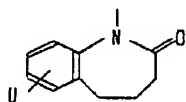
(g)



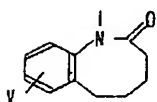
(h)



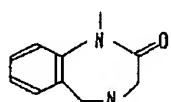
(i)



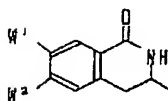
(j)



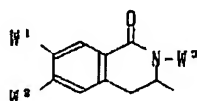
(k)



(l)



(m)



(n)

上記の式中で、式(i), (l) における Y は水素原子又は低級アルキル基を意味し、式(k) における V は水素原子又は低級アルコキシ基、式(m), (n) における W¹, W² は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、W³ は水素原子又は低級アルキル基を意味する。

なお、式(j), (l) において、右側の環は 7 員

環であり、式(k) において右側の環は 8 員環である。

J の上記の定義のうち最も好ましいものは、フェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される一価の基、環状アミド化合物から誘導される一価の基である。

B の定義において、式 $-(CH)_n-$ で示される基

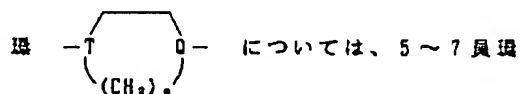




は、R² が水素原子である場合は式 $-(CH_2)_n-$ で表され、更にアルキレン鎖のいずれかの炭素原子に 1 つ又はそれ以上のメチル基が結合していてもよいことを意味する。この場合、好ましくは n は 1〜3 である。

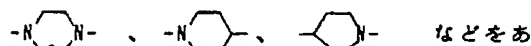
また、B の一連の基において、基内にアミド基を有する場合も好ましい基の一つである。

更に好ましい基としては、式 $-(CH-CH=CH)_b-$ (式中、b は 1〜3 の整数を意味する) で示される基、式 $CH-(CH_2)_c-$ (式中、c は 0 又は 1〜9 の整数を意味する) で示される基、式 $-(CH-CH)_d-$ (式中、d は 0 又は 1〜5 の整数を意味する)

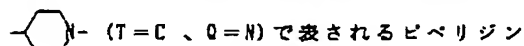
で示される基、式 $-NH-$ で示される基、式 $-O-$ で示される基又は式 $-S-$ で示される基をあげることができる。



をとりうる。具体的には 、、



げることができるが、特に好ましい環は式



の場合である。

Kの定義における「置換又は無置換のフェニル基」、「置換もしくは無置換のアリールアルキル基」において、置換基は前記のJの定義において(a)の①～⑦において定義されたものと同ーのものである。

アリールアルキル基とは、フェニル環が上記

本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、磷酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

また置換基の選択によっては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩、アンモニウム塩などを形成する場合もある。

なお、本発明化合物は、置換基の種類によっては不斉炭素を有し、光学異性体が存在しうるが、これらは本発明の範囲に属することはいまでもない。

具体的な例を一つ述べれば、Jがインダノン

の置換基で置換されるか、無置換のベンジル基、フェネチル基などを意味する。

ピリジルメチル基とは具体的には、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基などを挙げることができる。

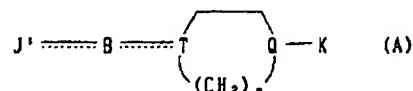
Kについては、フェニル基が置換されてもよいアリールアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基、フェニル基が置換されてもよいシナミル基が最も好ましい。


好ましいアリールアルキル基は、具体的には例えばベンジル基、フェネチル基などをいい、これらはフェニル基が炭素数1～6の低級アルコキシ基、炭素数1～6の低級アルキル基、水酸基などで置換されていてもよい。

は単結合もしくは二重結合を意味する。二重結合である場合の例をあげれば、上記で述べたフェニル環が置換されてもよいインダノンから誘導される二価の基の場合、すなわちインダノリデニル基である場合をあげることができる。

骨格を有する場合、不斉炭素を有するので幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうるが、何れも本発明の範囲に含まれる。

これらの定義を総合して特に好ましい化合物群をあげれば次のとおりである。

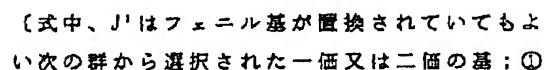


[式中、J'はフェニル基が置換されていてもよい次の群から選択された一価又は二価の基；①インダニル、②インダノニル、③インデニル、④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テトラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリル、⑨式  で示される基を意味する。]

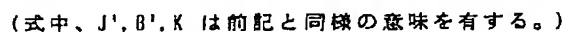
B, T, Q, K は前記と同様の意味を有する。]で表される環状アミン又は薬理学的に許容できる塩。

上記のJ'の定義中、最も好ましい基としては、

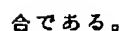
(A) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(B)をあげることができる。



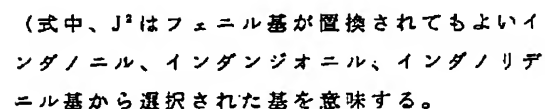
(B) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(C) をあげることができる。



即ち、式 $\text{—T—}\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{(CH}_2\text{)}_n \end{array}\text{—}$ で示される基が式



(C) 式に含まれる化合物の中で更に好ましい化合物群としては、次の一般式で表される化合物(D) をあげることができる。



①インダニル、②インダノニル、③インデニル、
④インデノニル、⑤インダンジオニル、⑥テト
ラロニル、⑦ベンズスベロニル、⑧インダノリ



整数を意味する。 R^2 は式 $\begin{array}{c} \text{-(CH)}_n\text{-} \\ | \\ R^2 \end{array}$ で示されるア

ルキレン基が置換基を持たないか、又は1つ又は1つ以上のメチル基を有しているような形で水素原子又はメチル基を意味する。)で示される基、式 $=(CH-CH=CH)_b-$ (式中、 b は1~3の整数を意味する)で示される基、式 $=CH-(CH_2)_c-$ (式中、 c は0又は1~9の整数を意味する)で示される基又は式 $=(CH-CH)_d=$ (式中、 d は0又は1~5の整数を意味する)で示される基を意味する。

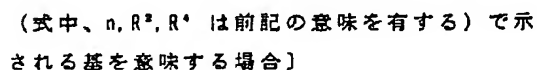
T. Q. q. K は前記と同様の意味を有する。]

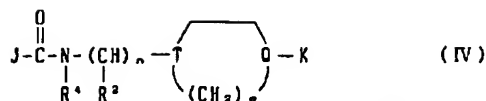
X'は置換若しくは無置換のフェニル基、置換されてもよいアリールアルキル基、置換されてもよいシンナミル基を意味する。

B' は前記と同様の意味を有する。)

本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

製 造 方 法 A





(式中、J, R¹, R², n, T, Q, q, K は前記の意味を有し、Halはハロゲン原子を意味する。)

即ち、一般式 (II) で表される酸ハロゲン化合物と、一般式 (III) で表される環状アミン誘導体を、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミンなどの脱塩剤の存在下に、クロホルム、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド (DMF) などの有機溶媒中、氷冷、室温もしくは加熱により反応させ、容易に目的物質の一つである化合物 (IV) を得ることができる。

製造方法 B

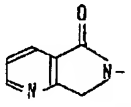
Jがキナゾロン、テトラヒドロイソキノリン-3-オン、テトラヒドロベンゾジアゼピン-2-オン、ヘキサヒドロベンツアゾシン-2-オン、

(式中、R³, R⁴ は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子であり、pは1~3の整数であり、Zは式-CH₂-で示される

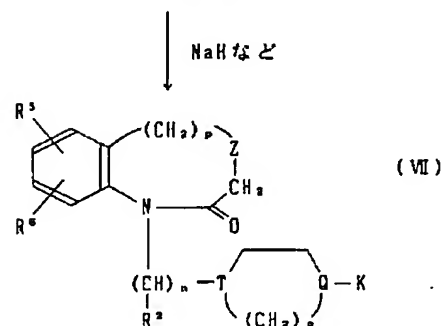
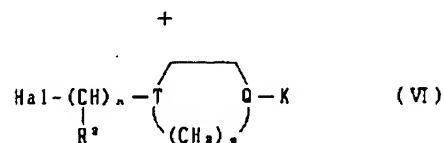
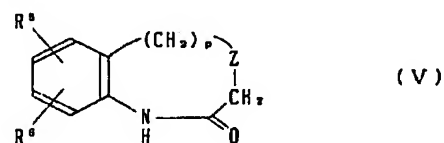
基、又は式 $\text{N}(\text{R}^5)$ (式中、R⁵ は水素原子又は低級アルキル基を示す) で示される基を意味する。Hal, R², n, T, Q, q, Kは前記の意味を有する。)

即ち、一般式 (V) で表される置換-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オンを、例えばジメチルホルムアミド溶媒中で、一般式 (VI) で表される化合物と、例えばナトリウムヒドライドの存在下に縮合して、目的物質の一つである (VII) を得ることができる。

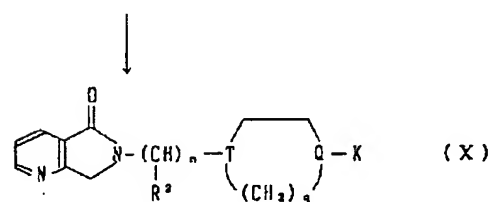
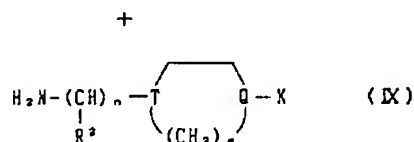
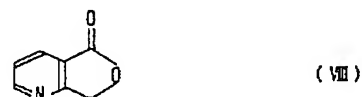
製造方法 C

Jが式  で示される基であり、かつ Bが $-(\text{CH}_2)_n-$ で示される基である場合は次

ら選択された環状アミド化合物から誘導される一価の基である場合は次のような方法でも製造することができる。



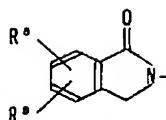
の製造方法によっても製造できる。



即ち、2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン (VIII) と、一般式 (IX) で表される化合物とを、常法により反応せしめて、目的物質の一つである一般式 (X) で表される化合物を得ることができる。反応温度は 200℃ 前後が好ましい。

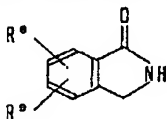
製造方法 D

一般式 (I) において、J が式

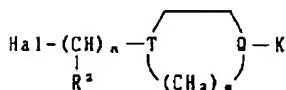


であり、B が式 $-(CH)_n-$ で表される基である場

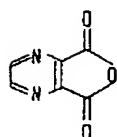
合 (R^a, R^b は前記の R^3, R^4 の定義と同様の意味を有する。 n, R^2 は前記と同様の意味を有する。) は次の製造方法によっても製造できる。



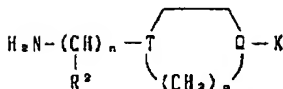
(XI)



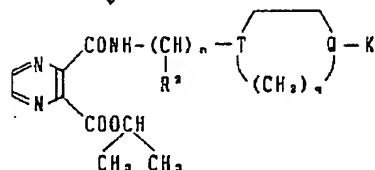
(VI)



(XII)

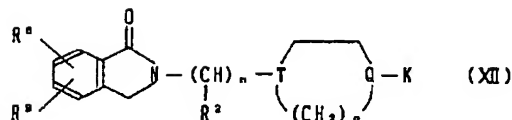


(IX)



(XV)

即ち、2,3-ピラジルカルボン酸無水物 (XII) を、例えばイソプロピルアルコール中に加え還流する。アルコールを留去したのち、一般式 (IX) で表される化合物と、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中反応させることにより、目的物質の一つである化合物 (XV) を得ること



(XII)

即ち、一般式 (XI) で表される置換2,3-ジヒドロオキシピロロ(3,4-b)ベンゼンと、一般式 (VI) で表される化合物とを、例えば水素化ナトリウム存在下に、例えばジメチルホルムアミドなどの溶媒中、加熱下に反応せしめて、目的物質の一つである化合物 (XII) を得ることができる。

製造方法 E

一般式 (I) において、J が



であり、B が式 $-(CONH-(CH)_n-)$ で表される基で



ある場合は次の製造方法でも製造することができる。

ができる。

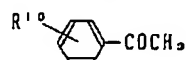
製造方法 F

一般式 (I) において、J が置換されてもよ

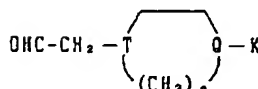
いフェニル基であり、B が式 $-C(=O)-(CH2)_3-$ で示さ

れる基、又は式 $-C(=O)-CH2-CH(OH)-CH2-$ で示される基で

ある場合は、次の方法によっても製造することができる。下記の式中、 R^{10} は前記の J(a) の定義における置換基を意味する。

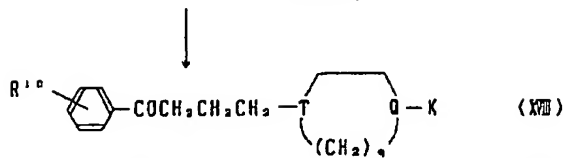
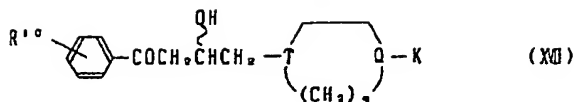


(XV)



(XVI)

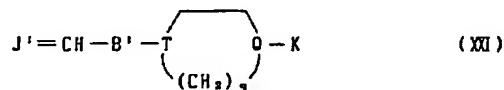




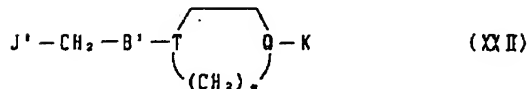
即ち、例えばテトラヒドロフランなどの溶液中で、ジイソプロピルアミン、*n*-ブチルリチウム/ヘキサン溶液を加え、約-80℃の温度にて、一般式 (XI) で表されるアセトフェノンと、一般式 (XII) で表される化合物と縮合し、化合物 (XIII) を得る。これを、例えば *p*-トルエンスルホン酸の存在下、例えばトルエンなどの溶媒中で脱水した後、常法により接触還元すると、目的物質の一つである化合物 (XIV) が得られる。

製造方法 G

本発明において、Jが(b)で定義されるものの中で、フェニル基が置換されてもよい①インダニル、②インダノニル、③インダンジオニル、



還元

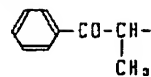


(式中、J'はJが上記の定義である場合を示し、B'は上記のBの定義において最左端の炭素原子に結合している基を除いた残基を意味する。)

即ち、一般式 (XV) で表されるホスホナートに一般式 (XVI) で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて (Wittig反応)、目的物質の一つである一般式 (XVII) で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の一つである化合物 (XVIII) を得ることができる。

Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート (MeONa)、ナトリウムエ

⑤テトラロニル、⑦ベンズスベロニル又は⑨式

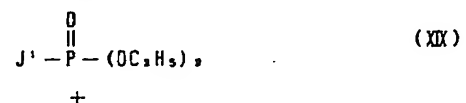


あり、かつBが $-(\text{CH})_b-$ で示される基、式

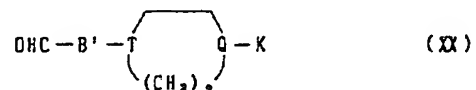


$= (\text{CH} = \text{CH} = \text{CH})_c-$ (式中、*b*は1~3の整数を意味する) で示される基、式 $= \text{CH} - (\text{CH}_2)_c -$ (式中、*c*は0又は1~9の整数を意味する) で示される基、又は式 $= (\text{CH} - \text{CH})_d =$ (式中、*d*は0又は1~5の整数を意味する) で示される基である場合は、例えば次の二つの方法によって製造できる。

製造方法 1



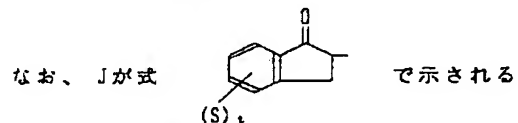
+



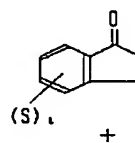
塩基

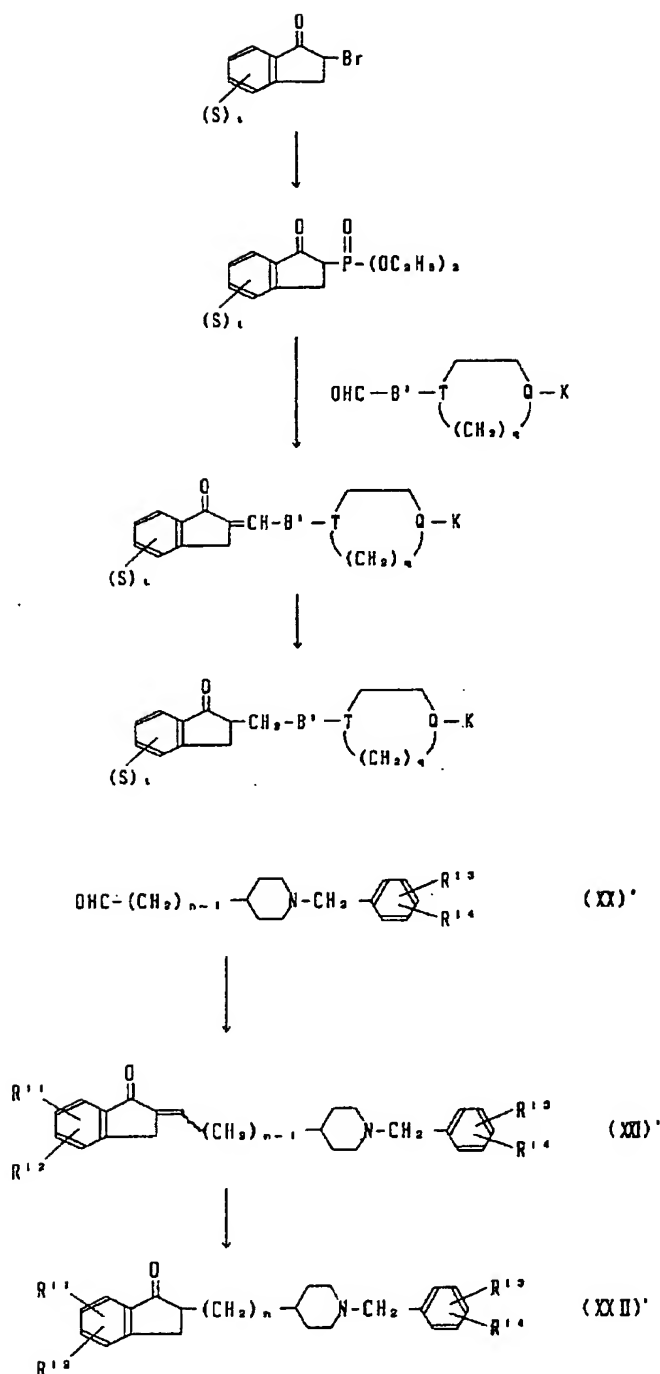
チラート (EtONa)、*t*-BuOK、NaHなどを挙げることができる。この際溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド (DMSO) などを挙げることができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ランーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

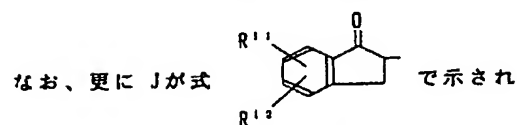
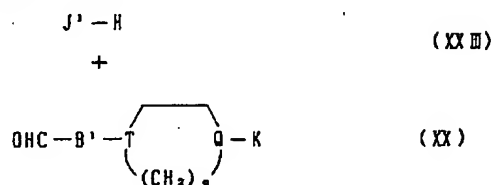


基である場合を具体的に示せば、以下のとおりである。



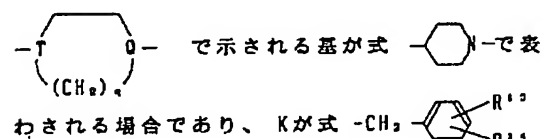


製造方法 2

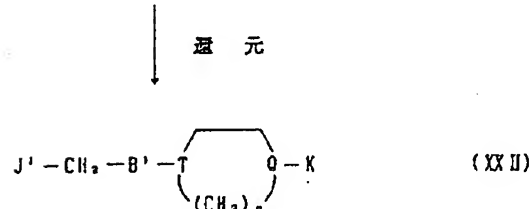
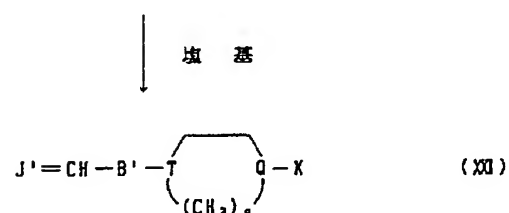
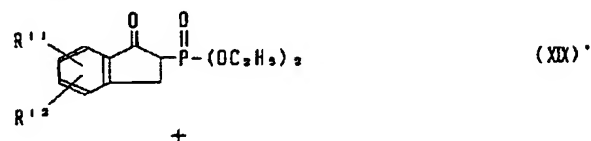


なお、更に J が式

 で示される基 (式中、 R^{11}, R^{12} は S の定義のうち、同一又は相異なる水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンである場合をいう) であり、B が式 $-(CH_2)_n-$ で示される基 (式中、 n は 1 ~ 6 で示される基を意味する) であり、式



(式中、 R^{13}, R^{14} は、 R^{11}, R^{12} と同様の定義とする) で示される基である場合を具体的に示せば次の通りである。



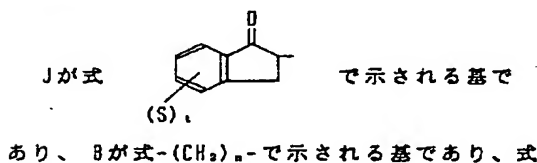
即ち、一般式 (XXII) で表される置換若しくは無置換のインダノンなどの化合物と一般式 (XX) で表されるアルデヒド体と、常法によりアルドール縮合を行い、目的物質の一つである一般式 (XXI) で表される化合物を得る。

本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジイソプロピルアミンと n -ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミ

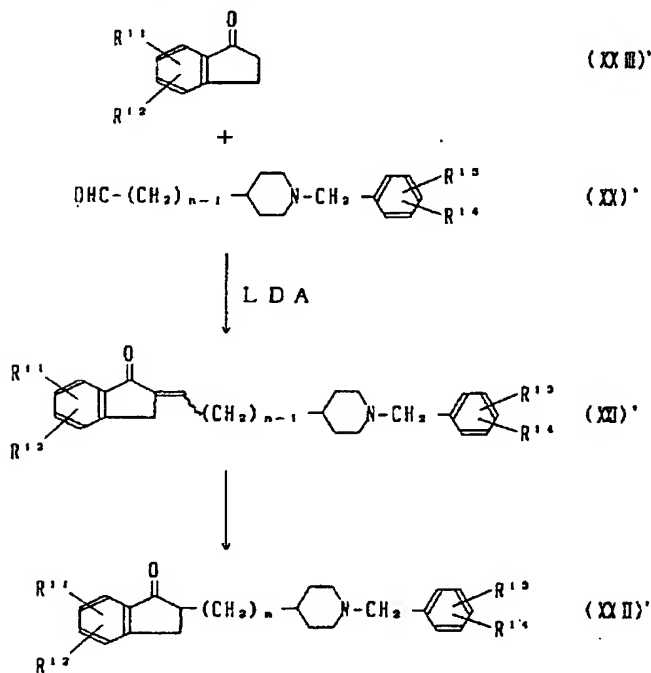
ドを生成させ、好ましくは約 -80°C の温度でこれに上記の一般式 (XXIII) で表される化合物を加える。次いで一般式 (XX) で表されるアルデヒドを加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である一般式 (XXI) で表される化合物を得る。


本反応の別方法として、両者 ((XXIII) と (XX)) をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約 0°C にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

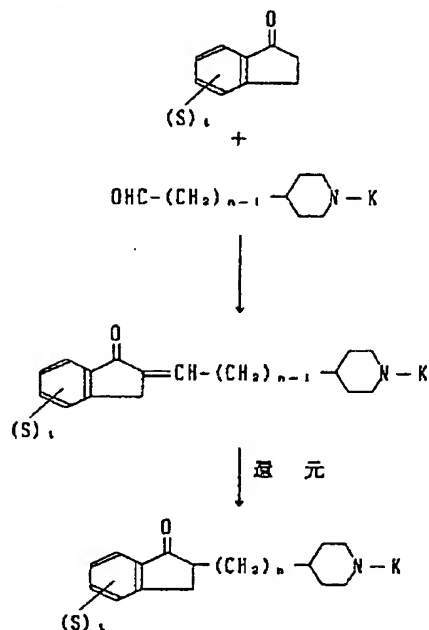
上記の製造方法によって得られたエノン体 (XXI) を前記に示したと同様の方法により還元することにより、一般式 (XXII) で表される化合物を得ることができる。



製造方法 1 に記載したと同様に、一具体例を示せば次の通りである。

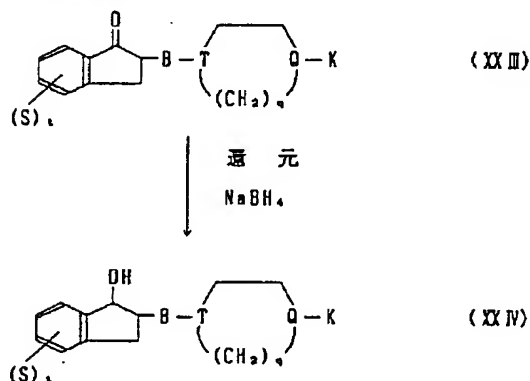


が式  で示される基である場合を具体的に示せば以下のとおりである。



製造方法 H

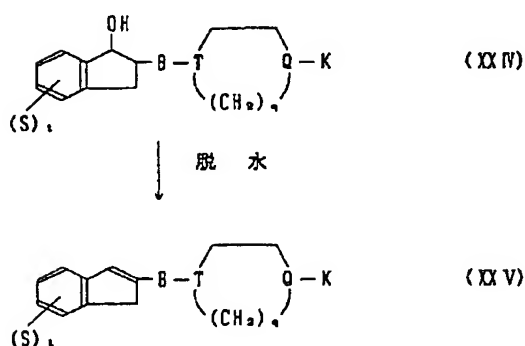
J がフェニル基の部分の部分が置換されてもよいインダノリル基である場合は、以下の方法によって製造することができる。



即ち、化合物 (XXIII) を 0°C ～室温にて、例えば水素化ホウ素ナトリウムなどで還元することにより、目的物質の一つである化合物 (XXIV) を得ることができる。この場合の溶媒は、例えばメタノールなどが好ましい。

製造方法 I

Jがフェニル基の部分が置換されていてもよいインデニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。



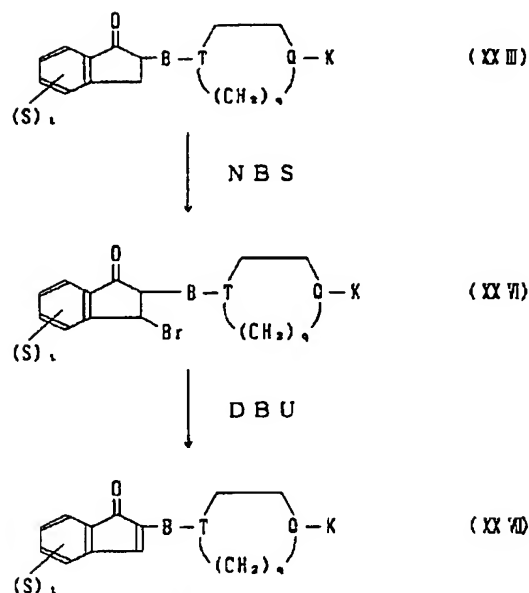
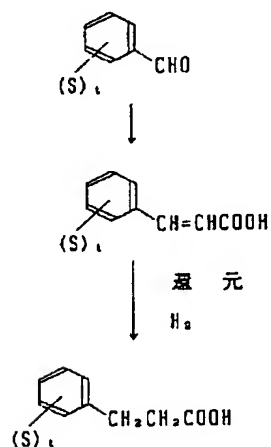
即ち、化合物 (XXIV) を常法により塩酸などの存在下脱水させて、目的物質の一つである化合物 (XXV) を得ることができる。

製造方法 J

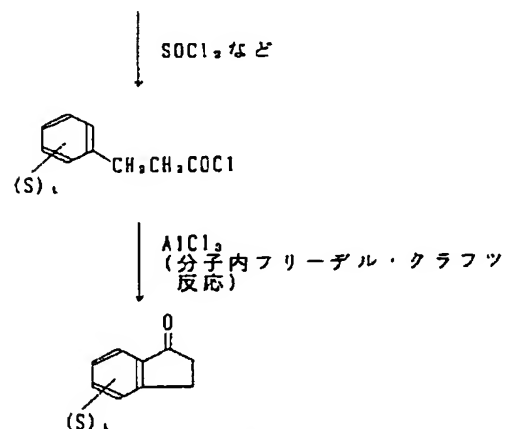
Jがフェニル基の部分の置換されていてもよいインデニル基を示す場合は、以下の方法によっても製造することができる。

ランなどの溶媒中、1,8-ジアザビシクロ (5,4,0) セプタ-7-エン (DBU) とともに加熱還流することによりβ-脱離を行い、インデノン化合物 (XXVI) を得る。なお、上記のプロム体は、他のハロゲンでも反応は可能である。

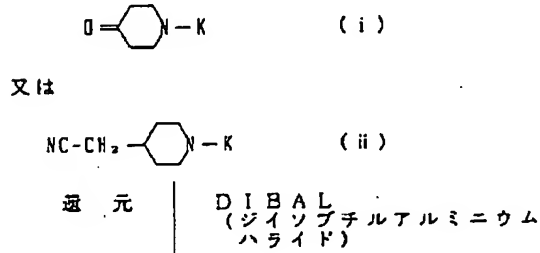
なお、製造方法 G~J において、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

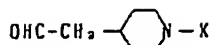


即ち、一般式 (XXIII) で表されるインダノン化合物を、例えば四塩化炭素などの溶媒中、N-ブロムコハク酸イミド (NBS) と過酸化ベンゾイルとともに加熱還流してブロム化し、次にこのブロム体 (XXV) を、例えばテトラヒドロフ



一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。





即ち上記の如く、式 (i) 又は式 (ii) で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とし、これを下記に示すウィテッチ反応などを繰り返したり、組み合わせたりすることにより増炭反応を行い、目的とする出発物質を得ることができる。

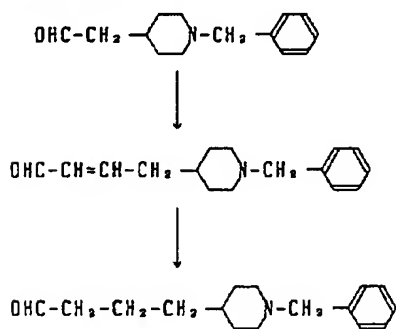
ウィテッチ試薬としては、例えば 1 炭素増長のときはメトキシメチレントリフェニルホスホランを用い、2 炭素増長のときはホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドと *n*-ブチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体又はアルデヒド体を加えてメトキシビニル体とした後、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

特定の場合の具体例を以下に示す。

素などが好ましい。

具体例 2



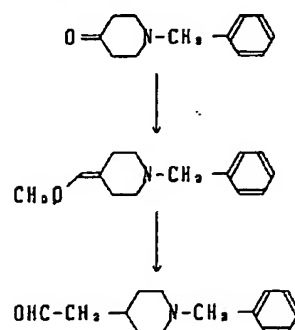
以上のようにして得られる一般式 (I) の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

一般式 (I) で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例 1

In vitro アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

具体例 1



一方、ホルミルメチレントリフェニルホスホランを用いる場合は、原料となるケトン体又はアルデヒド体のエーテル、テトラヒドロフラン又はベンゼン溶液中にウィテッチ試薬を加え、室温から加熱還流することによって合成することができる。

このようにして合成した不飽和アルデヒド体は、必要により接触還元して飽和アルデヒド体とすることができる。この際の触媒としては、パラジウム炭素、ラネーニッケル、ロジウム炭

アセチルコリンエステラーゼ源として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellman らの方法¹⁾に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及び DTNB を添加し、インキュベーション後、生成したチオコリンが DTNB と反応し、生じる黄色産物を 412nm における吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は 50% 阻害濃度 (IC₅₀) で表した。

結果を表 1 に示す。

- 1) Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V. and Featherstone, R. M. (1961) *Biochem. Pharmacol.*, 7, 88 ~ 95

表 1

化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)
1	0.23	32	0.8
4	0.0053	35	0.00082
5	0.10	36	0.0015
6	0.017	39	0.15
8	0.013	41	0.025
9	0.051	43	0.030
10	0.009	55	0.36
11	0.053	58	0.019
12	0.040	62	0.80
13	0.026	64	1.0
14	0.038	66	0.017
15	0.094	72	0.0075
17	0.052	75	0.0016
18	0.68	77	0.10
19	0.064	80	0.28
20	0.54	82	0.020
21	50	99	0.018
23	0.072	100	0.035
24	1.1	105	0.085
26	24	111	0.11
27	0.41	130	0.19
30	0.001	134	2.8
31	0.094	188	0.004

表 1 (続 き)

化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)	化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)
188	0.081	215	0.0042
189	0.012	216	0.017
190	0.02	217	0.14
191	0.085	221	0.033
192	0.013	222	0.011
193	0.2	223	0.0054
194	0.069	224	0.003
195	0.0071	225	0.48
196	0.0013	226	0.0049
197	0.38	227	0.01
198	0.0054	228	0.002
199	0.023	229	0.04
203	0.009	230	0.16
204	0.035	231	0.004
205	0.014	232	0.1
206	0.41	233	0.046
207	0.049	234	0.0018
208	0.062	235	0.22
209	0.43	238	0.072
210	0.06	239	0.18
212	0.5	240	0.0089
213	0.05	241	0.22
214	0.0084	249	0.62

実験例 2

Ex vivo アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生理食塩水投与群を対照とした。

結果を表2に示す。

表 2

化合物No.	用 量 (mg/kg)	AChE阻害作用 (%)
Saline		0
4	1	5 *
	3	17 **
	10	36 **
	30	47 **
15	10	5
	30	14 **
	100	18 **

実験例 3

スコポラミンの受動回避学習障害に対する作用^{*1}

Wistar系雄性ラットを用い、装置としてはstep through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に検体を経口投与し、30分前にスコポラミン0.5mg/kg(ip)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンドアを閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。6時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポラミン投与群の反応時間の差を100%とし検体により何%拮抗したか(Reverse%)で表した。

*1 Z. Bokolanecky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol 6, 217~222(1967)

結果を表3に示す。

表 3

化合物No.	用 量 (mg/kg)	Reverse%
4	0.125	55
	0.25	36 [~]
13	0.25	39
	0.5	27
15	1.0	51
	2.0	30
19	0.5	37
	1.0	39
79	0.5	22
	1.0	38

実験例 4

コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活
活性の測定

ラット胎児の脳神経細胞の培養並びに神経細胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 活性の測定

2) P. Fonnum : J. Neurochem., 24, 407-409 (1975)

Hefti¹⁾ の方法に準じてラット胎児の脳神経細胞の培養を行った。ウィスター系雌性ラット17日齢の胎児大脳半球をトリブシン処理した。細胞数を 2×10^6 個/0.5ml に調整し、同時に被験化合物を添加してマイクロプレートに移し、37℃, 5%CO₂-95%O₂ で7日間培養した。マイクロプレート中の培養神経細胞の chAT 活性はFonnum²⁾ の方法に準じて測定した。神経細胞培養液に ¹⁴C-Acetyl Coenzyme A を加えて1時間反応させ、生成した ¹⁴C-Acetylcholine をテトラフェニルボロン存在下トルエンにて抽出し、液体シンチレーションカウンターにて測定し、ChAT 活性を求めた。検体の ChAT 賦活作用はコントロール%で表した。結果を表4に示す。

1) F. Hefti, J. Haytikka, R. Bekenstein, H. Gnahn, R. Heuman and M. Schwab, Neuroscience, 14, 55-68 (1985)

表 4

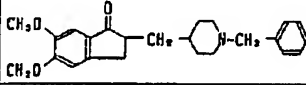
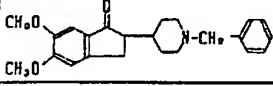
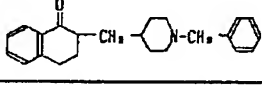
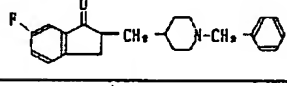
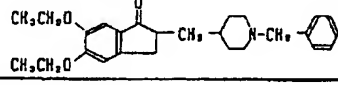
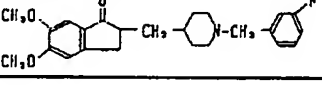
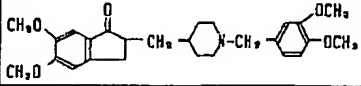
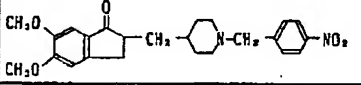
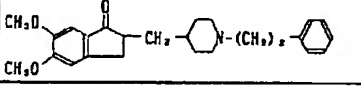
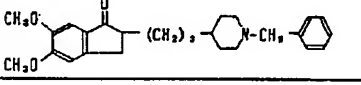
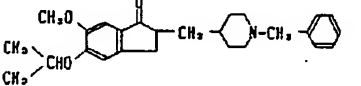
化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	10 ⁻⁷ M	96
	10 ⁻⁶ M	114 [*]
	10 ⁻⁵ M	118 ^{**}
	10 ⁻⁷ M	107 [*]
	10 ⁻⁶ M	109 [*]
	10 ⁻⁵ M	101
	10 ⁻⁷ M	93
	10 ⁻⁶ M	87 ^{**}
	10 ⁻⁵ M	58 ^{**}
	10 ⁻⁷ M	114 [*]
	10 ⁻⁶ M	119 ^{**}
	10 ⁻⁵ M	104
	10 ⁻⁷ M	112 ^{**}
	10 ⁻⁶ M	121 [*]
	10 ⁻⁵ M	138 ^{**}
	10 ⁻⁷ M	93
	10 ⁻⁶ M	95
	10 ⁻⁵ M	73 ^{**}

表 4

化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	10^{-7} M	108
	10^{-8} M	105
	10^{-9} M	110**
	10^{-7} M	101
	10^{-8} M	105**
	10^{-9} M	85**
	10^{-7} M	108**
	10^{-8} M	103
	10^{-9} M	88*
	10^{-7} M	101
	10^{-8} M	100
	10^{-9} M	84**
	10^{-7} M	105**
	10^{-8} M	99
	10^{-9} M	70**

呆症、脳血管障害後遺症に有効な化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物の代表的化合物（前記表 3 の化合物 No. 4, 13, 15, 19, 79）について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、いずれも約 100mg/kg 以上で重篤な毒性を示さなかった。本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用が有効なあらゆる疾患に有効である。代表的な疾患をあげれば、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚－妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

本発明化合物のコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが増量されることに基づくものと考えられる。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物（I）のうち、J がフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物が最も好ましい。即ち、特に、J がフェニル環が置換されていてもよいインダノンから誘導される基である場合の化合物は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、更に強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、ことのほか主作用－副作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effect を受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づいて種々の病

抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン病、ピック病、晩発性異常症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性差；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人 1 日あたり約 0.1～300 mg、好ましくは約 1～100mg であり、これを通常 1 日 1～4 回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤などの剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要により pH 調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、

安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍結乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート 80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げるができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをメタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.33 g (収率80%)を得た。

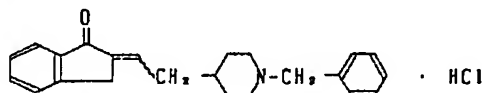
・融点(℃): 224 ~ 225

・元素分析値: $C_{23}H_{23}NO \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	74.68	7.63	3.79
実測値 (%)	74.66	7.65	3.77

実施例 2

1-ベンジル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イルデニル]]エチルピペリジン・塩酸塩



60%水酸化ナトリウム0.32 gをヘキサンにて洗浄後、THF 10mlを加えた。この中へ0℃にてジエチル1-インダノン-2-イルホスホナート

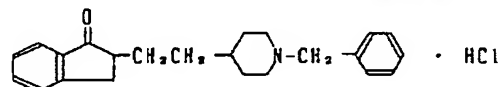
【実施例】

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリー体での測定値を示す。

実施例 1

1-ベンジル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イル]]エチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[2-[(1-インダノン)-2-イルデニル]]エチルピペリジン 0.37 gをメタノール10mlに溶解し、5%ロジウム-炭素 0.1 gを加えた。室温常圧にて24時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=200:1) にて精製し、

ト2.12 gのTHF 30ml溶液を滴下した。室温にて30分攪拌した後、再び0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリジンアセトアルデヒド3.43 gのDMF 10ml溶液を加えた。室温で2時間、50℃で2時間さらに2時間加熱還流した後、0℃にてメタノールと20%硫酸を加えた。10分後飽和水酸化ナトリウム水溶液にて塩基性とし、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=500:1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮して標題化合物0.78 g (収率27%)を得た。なお、ジエチル1-インダノン-2-イルホスホナートを1.37 g回収した。

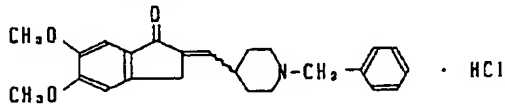
・分子式: $C_{23}H_{23}NO \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.10~2.13(7H, m)、2.26(2H, t)、2.88(2H, bd)、3.48(2H, s)、6.72~7.07(2H, m)、7.30(5H, s)、7.10~8.00

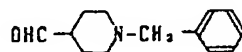
(5H, m)

実施例 3

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド 26.0 g を無水エーテル 200 ml に懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン 14.35 g の無水エーテル 30 ml 溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10 ml 中にジイソプロピルアミン 2.05 ml を加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサノール溶液 9.12 ml を加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン 2.55 g の無水THF 30 ml 溶液とヘキサメチルホスホルアミド 2.31 ml を加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 2.70 g の無水THF 30 ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=500：1～100：1）にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これ

1N塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質 5.50 g（収率33%）を得た。

これをメタノール 40 ml に溶解し、1N塩酸 40 ml を加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残渣を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 2.77 g（収率54%）を油状物質とした得た。

・分子式：C₂₄H₂₇NO

・¹H-NMR (CDCl₃) δ ; 1.40~2.40 (7H, m)、2.78 (2H, dt)、3.45 (2H, s)、7.20 (5H, s)、9.51 (1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン・塩酸塩の合成

を塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 3.40 g（収率62%）を得た。

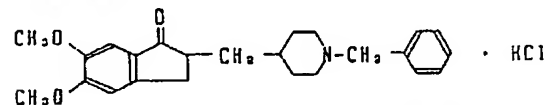
・融点 (℃) : 237 ~ 238 (分解)

・元素分析値：C₂₄H₂₇NO₂・HCl として

	C	H	N
理論値 (%)	69.64	6.82	3.38
実測値 (%)	69.51	6.78	3.30

実施例 4

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル]メチルピペリジン 0.40 g をTHF 16 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 0.04 g を加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減

圧濃縮した。この残渣をシリカゲルカラム（塩化メチレン：メタノール=50：1）にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残渣を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをエタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.36g（収率82%）を得た。

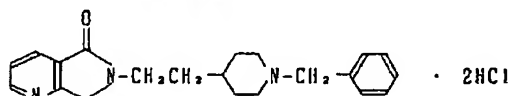
・融点（℃）：211～212（分解）

・元素分析値； $C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	69.30	7.27	3.37
実測値（%）	69.33	7.15	3.22

実施例 5

2-〔4'-（1'-ベンジルピペリジン）エチル〕
-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシシビ
ロロ〔3,4-b〕ベンゼン・塩酸塩



2-ヒドロキシメチルニコチン酸ラクトン12.6

冷却下、撹拌しながら水素化ナトリウム（60%）を0.21g加える。その後、2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシシビロロ〔3,4-b〕ベンゼン1gを加え、80℃で4時間撹拌する。終了後、 H_2O を加え、クロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、乾燥（ $MgSO_4$ ）、溶媒を留去してシリカゲル精製すると目的物の油状物を得る。これを常法により塩酸塩にすることによりクリーム色の結晶を約0.2g得た。

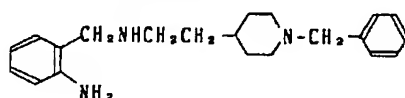
・分子式； $C_{22}H_{23}NO_2 \cdot 2HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ；

1.12～3.4(9H, m), 2.72～3.00(2H, m),
3.48(2H, s), 3.62(2H, t), 3.95(6H, s),
4.26(2H, s), 6.90(1H, s), 7.28(6H, s)

実施例 7

4-〔N-（ α -アミノベンジル）エチル〕-1-ベンジルピペリジン



g、4-（2-アミノエチル）ベンジルピペラジン40gをシールドチューブ中で200℃、7時間撹拌する。その後、シリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩にすることにより目的物の二塩酸塩6.37gを得た。

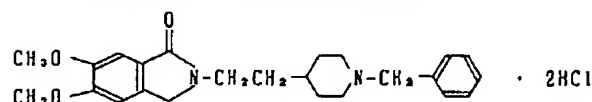
・融点（℃）：143.5～145

・元素分析値； $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値（%）	61.77	6.66	10.29
実測値（%）	61.49	6.68	9.98

実施例 6

2-〔4'-（1'-ベンジルピペリジン）エチル〕
-2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシシビ
ロロ〔3,4-b〕ベンゼン・塩酸塩



2,3-ジヒドロ-5,6-ジメトキシシビ
ロロ〔3,4-b〕ベンゼン 0.5gを触媒量のヨ
ウ化カリウムとともにDMFに溶解する。これを

窒素気流下2-ニトロベンズアルデヒド30g、1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン21.4g、メタノール100mlを室温で3時間撹拌する。反応液を氷冷し、水素化ホウ素ナトリウム16gの $NaOH$ 30ml溶液を滴加する。さらに室温にて1時間反応させた後、水にあげ、メチルクロライドで抽出し、10%塩酸150mlで3回抽出し、メチレンクロライドで洗浄する。この水層を炭酸ナトリウムでpH10にし、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-〔N-（ α -ニトロベンジル）エチル〕ピペリジン28.4gを得る。

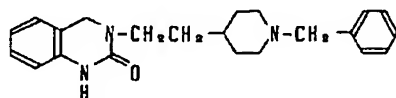
これをメタノール100mlに溶解し、10%パラジウム-炭素（含水）3gを用い4kg/cm²圧力で水素添加を行い、標題化合物25.6gを得る。

・分子式； $C_{21}H_{23}N_3$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ；1.0～2.1(9H, m)、2.64(2H, t)、2.90(2H, m)、3.47(2H, s)、6.65(2H, m)、7.02(2H, m)、7.30(5H, s)

実施例 8

3-[2-(1-ベンジル-4-ピペリジル)エチル-2-(1H, 3H)-キナゾリンオン



4-[N-(o-アミノベンジル)エチル]-1-ベンジルピペリジン 25.6 g、1,1'-カルボニルジイミダゾール 15 g、メタノール 100 ml を 12 時間加熱還流を行う。反応後、水をあけ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (5% MeOH-CH₂Cl₂) し、酢酸エチルより、2 回再結晶を行い標題化合物 3.0 g を得る。

・分子式; C₂₂H₂₇N₃O

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.0 ~ 2.1 (9H, m)、2.7 ~ 3.0 (2H, m)、3.2 ~ 3.6 (4H, m)、4.4 (2H, s)、6.5 ~ 7.4 (8H, m)、7.75 (1H, s)

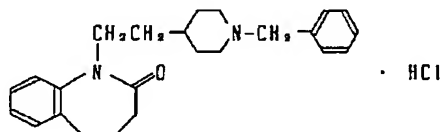
せる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製後、常法で塩酸塩とする。淡黄色非晶質 0.17 g を得る (収率 13.5%)。

・分子式; C₂₂H₂₇N₃O · 2HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.25 ~ 2.02 (9H, m)、2.52 (3H, s)、2.79 ~ 2.95 (2H, bd)、3.10 (2H, s)、3.48 (2H, s)、3.54 (2H, s)、3.91 (2H, bt)、7.14 ~ 7.45 (9H, m)

実施例 10

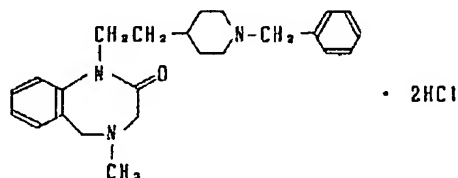
1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オン・塩酸塩



ナトリウムハイドライド 0.27 g をジメチルホルムアミド (DMF) 0.5 ml に懸濁させ、氷冷下撹拌する。これに 1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1-ベンツアゼピン-2-オン 0.60 g を DMF

実施例 9

1-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-(1,4)-ベンゾジアゼピン-2-オン・二塩酸塩



ナトリウムハイドライド 0.35 g をジメチルホルムアミド (DMF) 0.5 ml に懸濁させ、氷冷下撹拌、これに 1,2,3,4-テトラヒドロ-4-メチル-5H-1,4-ベンツアゼピン-2-オン 0.52 g を DMF 3 ml に溶かして滴下し、室温で 30 分間撹拌する。ここへ N-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 0.81 g を DMF 3 ml に溶かして滴下し、60 ~ 70 °C で 7 時間撹拌する。氷水にあけ、塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥さ

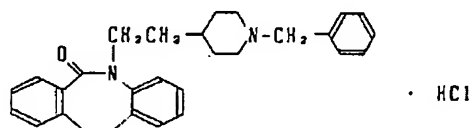
4 ml に溶かして滴下する。60 °C で 15 分間加熱後、氷冷し、N-ベンジル-4-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 1.02 g を加え、その後、60 °C で 3 時間 30 分撹拌する。放冷後、氷水にあけ、塩化メチレンで抽出する。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒を留去する。シリカゲルクロマト精製後、常法で塩酸塩とし、標題化合物 1.40 g を得る (収率 94.8%)。

・分子式; C₂₄H₃₀N₂O · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.20 ~ 1.92 (11H, m)、2.20 ~ 2.24 (4H, bs)、2.60 ~ 2.88 (4H, m)、3.44 (2H, s)、7.12 ~ 7.24 (9H, m)

実施例 11

N-[4-(1'-ベンジルピペリジル)エチル]-5,6,11,12-テトラヒドロジベンゾ[b,f]アゾミン-6-オン・塩酸塩



5,6,11,12-テトラヒドロベンゾ [b,f] アズミン-6-オン 2.24 g と 60% 水素化ナトリウムをジメチルホルムアミド 20 ml に入れ、60℃で 1 時間加熱攪拌後、1-ベンジル-4-クロロエチルピペリジン 0.7 g を加え、さらに 3.5 時間反応する。

反応液を水 20 ml にあけ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより (5% MeOH in CH_2Cl_2) 精製分離し、標題化合物 0.6 g を得る。

・分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1 ~ 2.2 (9H, m)、3.7 ~ 4.1 (4H, m)、4.15 ~ 4.5 (2H, m)、4.46 (2H, s)、6.8 ~ 7.4 (13H, m)

実施例 12

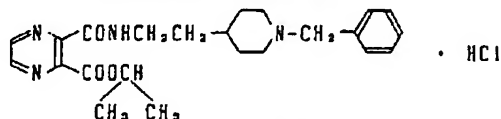
10-〔4'- (1'-ベンジルピペリジン) エチル〕-10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベンゾ [b,e] [1,4] ジアゼピン-11-オン・塩

・分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20 ~ 1.91 (11H, m)、2.60 ~ 3.00 (2H, bs)、3.22 (3H, s)、3.41 (2H, s)、6.87 ~ 7.08 (3H, m)、7.08 (9H, m)、7.64 (1H, dd)

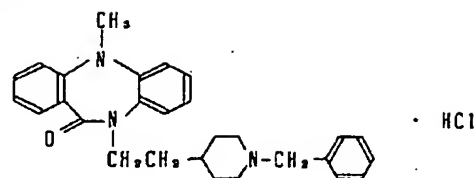
実施例 13

3-〔〔4'- (1'-ベンジルピペリジン) プロピオイル〕アミノ〕-2-ピラジンカルボン酸イソプロピルエステル・塩酸塩



2,3-ピラジンカルボン酸無水物 18 g をイソプロピルアルコール 200 ml に加え 1 時間還流する。その後アルコールを留去し、得られる固体を THF に溶解して 4- (2-アミノエチル) ベンジルピペリジン 30.6 g、1-ハイドロキシベンゾトリアゾール 21 g を加える。これを冷却下、攪拌し、DCC 29.7 g を加え、室温で 1 晩反応させる。濾過後、THF を留去し、塩化メチレンを

酸塩



ナトリウムハイドライド 0.25 g をジメチルホルムアミド (DMF) に懸濁させて氷冷下攪拌する。ここへ、10,11-ジハイドロ-5-メチル-5H-ジベンゾ [b,e] [1,4] ジアゼピン-11-オン 0.58 g を DMF 5 ml に溶かして滴下する。40 ~ 50℃で 20 分間攪拌し、次いで氷冷して、4- (アミノエチル) -1-ベンジルピペリジン 0.71 g を加え、45 ~ 55℃で 6 時間攪拌する。氷水にあけて塩化メチレンで抽出する。飽和食塩水で有機層を洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下溶媒を留去する。残渣をシリカゲルカラムで精製し、常法により塩酸塩として標題化合物 0.78 g を淡黄色非晶質として得る (収率 65.4%)

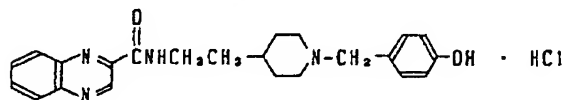
加える。これを飽和炭酸カリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒留去する。さらにシリカゲルカラムで精製し、得られた結晶をエーテル-ヘキサンで再結晶すると目的物の白い結晶 8.81 g を得た。これを常法により塩酸塩とした。

・元素分析値: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ として

	C	H	N
理論値 (%)	60.58	7.07	12.29
実測値 (%)	60.54	7.00	12.29

実施例 14

N-〔4'- (1'- (p-ハイドロキシベンジル) ピペリジン) エチル〕-2-キノキサリンカルボン酸アミド・塩酸塩



2-キノキサリンカルボン酸クロライド 2 g を 1-(p-メトキシベンジル)-4-ピペリジンエチルアミン 2.52 g をトリエチルアミン 2 g

存在下、室温でTHF中で反応させた。これを常法により後処理してカラム精製することによりN-(4'-(1'-(p-メトキシベンジル)ピペリジン)エチル)-2-キノキサリンカルボン酸アミド2.5gを得た。

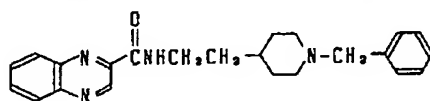
これを1g塩化メチレンに溶解しBBr₃により脱メチル化反応を行い、カラム精製することにより生成物0.3gを得た。これを塩酸塩とすることによりクリーム色の結晶を0.2g得た。

・分子式; C₂₃H₂₀N₄O₂ · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.08~1.92(9H, m)、2.84~3.18(2H, m)、3.24~3.64(2H, m)、3.52(2H, s)、6.60(2H, d)、7.05(2H, d)、7.17(2H, s)、7.64~8.14(4H, m)、9.53(1H, m)

実施例 15

N-(4'-(1'-(ベンジルピペリジル)エチル)-2-キノキサリンカルボン酸アミド



4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸47gと塩化チオニル8mlとベンゼン20ml中2時間加熱還流後、減圧留去する。

これをTHF 20mlに溶解し、氷冷撹拌下アニリン1.86g、トリエチルアミン10g、THF 30ml内に滴加する。室温で約11時間反応した後、水にあげメチレンクロライドで抽出する。飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(5%MeOH in CH₂Cl₂)し4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アニリド0.9gを得る。

この4-(N-ベンゾイルピペリジル)酢酸アニリド0.9gをTHF 10mlに溶解し、氷冷撹拌下、THF 30ml中リチウムアルミニウムハイドライド0.38gを滴下し、さらに1時間加熱還流する。反応後、水を加え、沈澱濾去後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペ

リジン0.7gを得る。
1-ベンジル-4-アミノエチルピペリジン4.6g、ピリジン50ml、4-ジメチルアミノピリジンを室温、撹拌下、2-キノキサロイルクロライド40g加える。3時間反応後、水にあげメチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

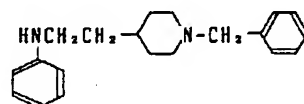
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(5%MeOH-CH₂Cl₂)し、酢酸エチルより再結晶し、標題化合物3.0gを得る。

・分子式; C₂₃H₂₀N₄O₂ · HCl

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.16~2.20(9H, m)、2.76~3.04(2H, m)、3.49(2H, s)、3.48~3.68(2H, t)、7.13~7.40(5H, m)、7.70~8.26(4H, m)、9.64(1H, s)

実施例 16

1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン



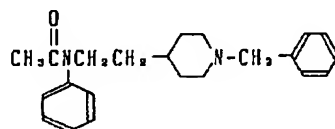
リジン0.7gを得る。

・分子式; C₂₀H₂₆N₂

・¹H-NMR(CDCl₃) δ; 1.0~2.2(9H, m)、2.85(2H, m)、3.10(2H, t)、3.44(2H, s)、3.7(1H, bs)、6.4~6.8(3H, m)、7.0~7.4(7H, m)

実施例 17

N-(4'-(1'-(ベンジルピペリジル)エチル)アセトアニリド



1-ベンジル-4-(N'-フェニルアミノエチル)ピペリジン0.7g、トリエチルアミン2.0g、THF 20mlを氷冷下撹拌下、アセチルクロライド0.4gを滴下する。

室温で3時間反応後、水20mlを加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留

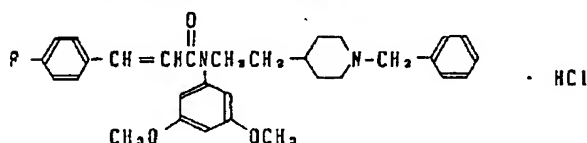
去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製 (5% MeOH in CH_2Cl_2) し、標題化合物を得る。

・分子式; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.0 ~ 2.1 (12H, m)、2.6 ~ 3.0 (2H, m)、3.39 (2H, s)、3.67 (2H, t)、6.9 ~ 7.5 (10H, m)

実施例 18

N-(3',5'-ジメトキシフェニル)-N-(4'-(1'-ベンジルピペリジル)エチル)-4-フロロけい皮酸アミド・塩酸塩



1-ベンジル-4-[N'-(3',5'-ジメトキシフェニル)アミノエチル]ピペリジン 1.0 g、トリエチルアミン 2.0 g、THF 20ml を氷冷撹拌下、p-フロロけい皮酸クロライド 0.51 g 加える。室温で 2 時間反応後水にあげ、酢酸エチル

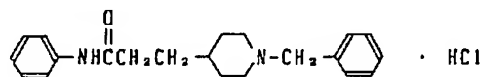
下撹拌する。ここに、イソニコチン酸クロライド塩酸塩 0.85 g を加え、3 時間 30 分撹拌する。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製する。常法により二塩酸塩とし、淡黄色非晶質として 0.75 g を得る (収率 73.0%)

・分子式; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.13 ~ 2.01 (9H, m)、2.81 (2H, bd)、3.44 (2H, s)、3.88 (2H, bt)、6.84 ~ 7.26 (12H, m)、8.31 (2H, d)

実施例 20

4-(1'-ベンジルピペリジン)プロパンアミド・塩酸塩



アニリン 0.5 g、トリエチルアミン 1 g を THF 中に溶解する。この中に撹拌下、4-(1'-ベンジルピペリジン)プロピオン酸クロライドを 1 g 滴下し、室温で 5 時間反応させる。その後、溶媒を留去し、塩化メチレンを加え、水洗、

で抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。

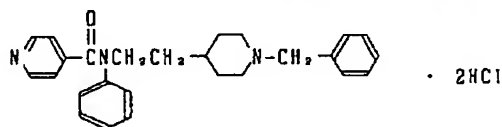
この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製 (5% MeOH in CH_2Cl_2) する。常法により塩酸塩として標題化合物 0.9 g を得る。

・分子式; $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

・ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.1 ~ 2.1 (9H, m)、2.7 ~ 3.0 (2H, bd)、3.51 (2H, s)、3.83 (8H, m)、6.1 ~ 6.4 (4H, m)、6.9 ~ 7.8 (10H, m)

実施例 19

N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)-N-フェニルニコチン酸アミド・二塩酸塩



N-(4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル)アニリン 0.70 g、4-(N,N'-ジメチルアミノ)ピリジン触媒量をピリジン 30ml に溶かし、氷冷

MgSO_4 で乾燥する。これを再び溶媒を留去してシリカゲルカラム精製することにより目的物の油状物を得た。さらにこのものを常法に従い、塩酸塩にすることにより白い結晶 0.14 g を得た。

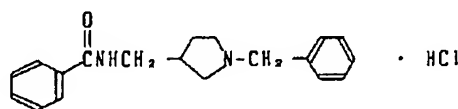
・融点 ($^{\circ}\text{C}$); 197.5 ~ 198

・元素分析値; $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$ として

	C	H	N
理論値 (%)	70.28	7.58	7.81
実測値 (%)	70.50	7.58	7.83

実施例 21

N-(3'-(1'-ベンジルピペリジン)メチル)ベンツアミド・塩酸塩



ベンジルクロライド 0.74 g、3-(2'-アミノメチル)-N-ベンジルピペリジン 1 g をトリエチルアミン 1.5 g 存在下 THF 中、室温で撹拌し反応させた。これを常法により後処理しカラム

精製することにより、目的物を0.32g 得た。これを一般の方法により塩酸塩にした。

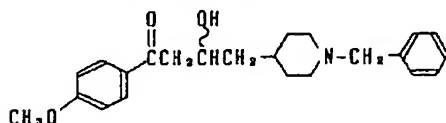
・分子式; $C_{18}H_{22}N_2O \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ;

1.48~3.08(7H, m)、3.44(2H, d)、3.62(2H, d)、7.04~7.88(10H, m)

実施例 22

4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジル]-3- ヒドロキシ-p-メトキシブチロフェノン



窒素気流下、THF 7ml中にジイソプロピルアミン2mlを加え、0℃にて、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液7.6mlを加え、10分間攪拌後、-78℃まで冷却してp-メトキシアセトフェノン1.65gのTHF 10ml溶液を加え20分間攪拌する。さらに1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.4gのTHF 10ml溶液を加え、

シ-p-メトキシブチロフェノン0.54g、p-トルエンスルホン酸0.1g、トルエン30mlで加熱還流を5時間行う。反応後、炭酸カリウム水溶液にあげ、メチレンクロライドで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製(3%MeOH- CH_2Cl_2)し、1-ベンジル-4-[4-(p-メトキシフェニル)-4-オキソブチル]ピペリジン0.45gを得る。これをMeOH20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素(含水)40mgを加える。室温常圧で1.5時間水素添加する。不溶物を濾去し、減圧留去する。常法により塩酸塩とし、MeOH-IPBより結晶化し、標題化合物0.2gを得る。

・分子式; $C_{22}H_{28}NO_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ; 1.4~2.3(11H, m)、2.4

~2.7(2H, m)、2.95(2H, t)、3.55(2H, s)、3.87(3H, s)、6.93(2H, d)、7.1~7.5(5H, m)、7.94(2H, d)

実施例 24

10分間攪拌する。1%塩化アンモニウム水溶液を加え、メチレンクロライドで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH- CH_2Cl_2)により精製し、標題化合物2.0gを得る。

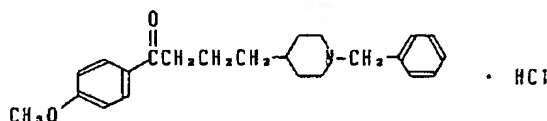
・分子式; $C_{22}H_{28}NO_2$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ; 1.0~2.2(9H, m)、2.6

~3.4(5H, m)、3.43(2H, s)、3.81(3H, s)、4.1(1H)、6.83(2H, d)、7.17(5H, s)、7.82(2H, d)

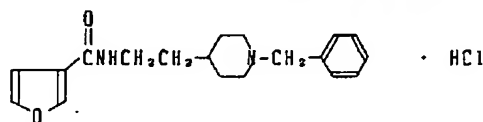
実施例 23

4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジル]-p- メトキシブチロフェノン・塩酸塩



ディーン・スターク装置を用い、4-[4'-(N-ベンジル)ピペリジン]-3-ヒドロキ

N-[4'-(1'-ベンジルピペリジン)エテル]- 3-フランカルボン酸アミド・塩酸塩



4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン1.64g、炭酸カリウム2.67gをクロロホルム40ml、水40mlの混液に加え、氷冷下1時間攪拌する。有機層を分離し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムで精製、常法で塩酸塩とし、淡黄色非晶質として標題化合物1.60gを得る(収率61.1%)

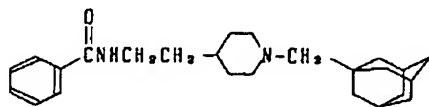
・分子式; $C_{19}H_{24}N_2O_2 \cdot HCl$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ; 1.47~2.10(9H, m)、2.81

(2H, bd)、3.25~3.47(4H, m)、5.80(1H, bs)、6.51(1H, dd)、7.15~7.19(6H, m)、7.82(1H, dd)

実施例 25

N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕
ベンツアミド



N-(1-ラダマンタンメチル)-4-(2-アミノエチル)ピペリジン1.47g、炭酸カリウム0.73gをクロロホルム15mlと水15mlの混液に加え、氷冷下激しく攪拌する。ここにベンゾイルクロライド0.90gを滴下し、室温で一夜攪拌する。有機層を分離し、水と飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧下留去する。シリカゲルカラムで精製し、ベンゼン-n-ヘキサンから再結晶し、淡黄色板状晶として標題化合物1.47gを得る(収率72.6%)。

・分子式; $C_{28}H_{38}N_2O$

・ ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.29~2.28(27H, m)、
2.72(2H, bs)、3.43(2H, q)、6.01(1H, bs)、
7.31~7.43(3H, m)、7.67(1H, dd)

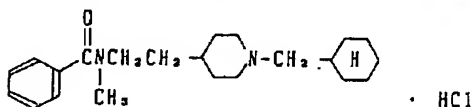
法で塩酸塩として標題化合物0.52gを黄色非晶質として得る(収率37.6%)。

・分子式; $C_{28}H_{38}N_2O \cdot HCl$

・ ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.92~3.60(63H, m)、
7.29(5H, s)

実施例 27

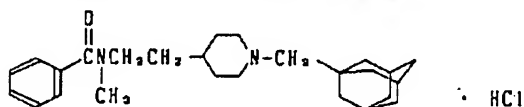
N-〔4'-(1'-シクロヘキシルメチルピペリジン)エチル〕N-メチルベンツアミド・塩酸塩



N-メチル-N-(4'-ピペリジルエチル)ベンツアミド0.6g、シクロヘキシルブロマイド1.2g、炭酸水素ナトリウム2.0g、メチルエチルケトン30mlを7時間加熱還流する。反応後、水に加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(5%MeOH-

実施例 26

N-メチル-N-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕ベンツアミド・塩酸塩



ナトリウムハイドライド0.18gをテトラヒドロフラン(THF)2mlに懸濁させ、氷冷下攪拌する。ここにN-〔4'-(1'-ベンジルピペリジン)エチル〕ベンツアミド1.45gをTHF 5mlに溶かしたものを滴下する。室温で1時間攪拌した後、再び氷冷し、ヨウ化メチル0.36mlを加え、一夜室温で攪拌する。氷水にあげ、塩析下クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させる。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルクロマトで精製する。0.60gの黄色油状物が得られる(収率47.0%)。

また、メチル化されていない原料0.22gを回収した(回収率15.2%)。得られた油状物を常

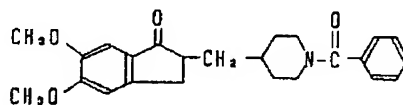
CH_2Cl_2)し、標題化合物0.3gを得る。

・分子式; $C_{28}H_{38}N_2O \cdot HCl$

・ ^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.8~1.1(20H, m)、1.1~1.6(4H, m)、1.8~2.6(5H, m)、7.4(5H, s)

実施例 28

1-ベンゾイル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕-N-メチルピペリジン



5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.85gと1-ベンゾイル-4-ピペリジン-カルボアルデヒド1.38gを無水THF 20mlに溶解し、0℃にて28%ナトリウムメチラート1.02gを加えた。室温にて2時間攪拌した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、1-ベンゾ

イル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン1.23 g (収率71%)を得た。

この化合物1.23 gをTHF 20mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 0.3 gを加えた。室温常圧にて1日水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これを塩化メチレン-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物1.10 g (収率89%)を得た。

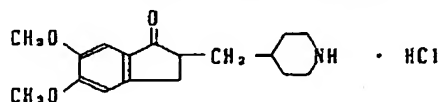
・融点(℃): 151 ~ 152

・元素分析値: $C_{21}H_{27}NO_4$ として

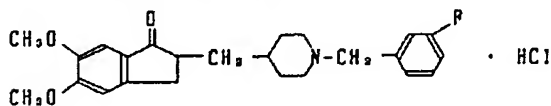
	C	H	N
理論値(%)	73.26	6.92	3.56
実測値(%)	73.30	6.85	3.32

実施例 29

4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン・塩酸塩



チルピペリジン・塩酸塩



4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン0.25 gをTHF 6mlに溶解し、トリエチルアミン0.29mlと3-フルオロベンジルブロミド0.13mlを加えた。2時間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、塩化メチレン-IP Eから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.27 g (収率72%)を得た。

・融点(℃): 230 ~ 232 (分解)

・元素分析値: $C_{23}H_{29}NO_4 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	66.43	6.74	3.23
実測値(%)	66.18	6.79	3.11

1-ベンゾイル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペリジン9.00 gをジオキサン90mlに溶解し、6N塩酸90 mlを加えた。10時間加熱還流した後、減圧濃縮し、水で希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。水層を50%水酸化ナトリウム水溶液にてpH12とした後、塩化メチレンにて抽出し、さらに飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を常法により塩酸塩とし、メタノール-エーテルから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物6.30 g (収率85%)を得た。

・融点(℃): 249 ~ 250 (分解)

・元素分析値: $C_{21}H_{25}NO_4 \cdot HCl$ として

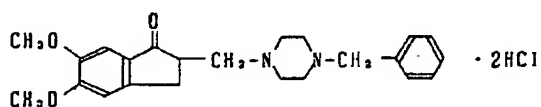
	C	H	N
理論値(%)	62.67	7.42	4.30
実測値(%)	62.75	7.31	4.52

実施例 30

1-(3-フルオロベンジル)-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メ

実施例 31

1-ベンジル-4-〔(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル〕メチルピペラジン・2塩酸塩



5,6-ジメトキシ-1-インダノン1.00 g、パラホルムアルデヒド0.31 g、1-ベンジルピペラジン0.90mlをエタノール30ml、水2mlに懸濁し、濃塩酸を加えてpH 3とした。3時間加熱還流した後、放冷し、白色固体を濾別した。これを塩化メチレンにて懸濁させ、10%炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製した。さらに常法により塩酸塩とし、メタノールから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.55 g (収率23%)を得た。

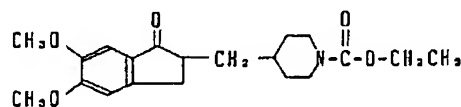
・融点(℃): 227 ~ 228 (分解)

・元素分析値； $C_{22}H_{23}N_2O_3 \cdot 2HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	60.79	6.88	6.16
実測値 (%)	60.31	6.95	6.06

実施例 32

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチルピペリジン 0.50 g をベンゼン 8 ml に溶解し、クロルギ酸エチル 0.15 ml を加えた。3 時間加熱還流した後、酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.45 g (収率 94%) を得た。

この残渣を THF 20 ml に溶解し、1,8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エン 1.66 ml を加えた。30 分間加熱還流した後、減圧濃縮し、酢酸エチルにて希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、標題化合物 1.12 g (収率 56%) を油状物質として得た。

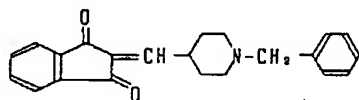
・分子式； $C_{22}H_{23}N_2O_3$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ ;

1.23 (3H, t), 1.41~2.90 (11H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, q), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.03 (1H, s)

実施例 34

1-ベンジル-4-[(1,3-インダンジオン)-2-イルイリデニル]メチルピペリジン



無水 THF 3 ml 中にジイソプロピルアミン

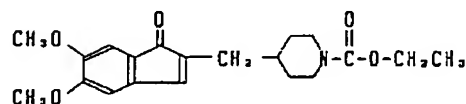
・融点 (°C) ; 132 ~ 133

・元素分析値； $C_{22}H_{23}NO_3$ として

	C	H	N
理論値 (%)	66.46	7.53	3.88
実測値 (%)	66.79	7.53	4.00

実施例 33

4-[(5,6-ジメトキシ-1-インデノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン



4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]メチル-1-エトキシカルボニルピペリジン 2.00 g を四塩化炭素 30 ml に溶解し、N-ブロムコハク酸イミド 0.98 g と過酸化ベンゾイル 0.02 g を加えた。5 時間加熱還流した後、四塩化炭素で希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。

0.17 ml を加え、さらに 0 °C にて 1.6 M n-ブチルリチウムヘキサン溶液 0.75 ml を加えた。0 °C にて 10 分間攪拌した後、-78 °C まで冷却し、1,3-インダンジオン 0.18 g の無水 THF 8 ml 溶液とヘキサメチルホスホルアミド 0.21 ml を加えた。-78 °C にて 15 分間攪拌した後、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド 0.35 g の無水 THF 3 ml 溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて一晩攪拌した後、塩化メチレンで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレン-1 PE から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物 0.12 g (収率 29%) を得た。

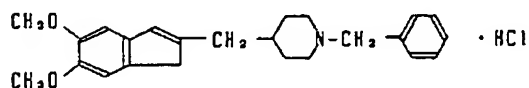
・融点 (°C) ; 173 ~ 174 (分解)

・元素分析値； $C_{22}H_{23}NO_3$ として

	C	H	N
理論値 (%)	79.73	6.39	4.23
実測値 (%)	79.43	6.20	4.31

実施例 35

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシインデン)-2-イル]メチルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノール)-2-イル]メチルピペリジン0.24 gを塩化メチレン5mlに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン-IPEから再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.24 g (収率95%)を得た。

・融点(℃): 216 ~ 217 (分解)

・元素分析値: $C_{22}H_{23}NO_2 \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値(%)	72.07	7.56	3.50
実測値(%)	71.82	7.63	3.33

実施例 3 6

1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルイリデニル]]-プロピルピペリジン・塩酸塩

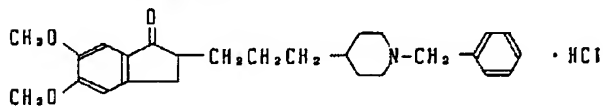
・分子式: $C_{30}H_{31}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ ;

1.10~3.00(13H, m), 3.45(2H, s), 3.50(2H, s), 3.90(3H, s), 3.95(3H, s), 6.58~7.20(3H, m), 7.27(5H, s)

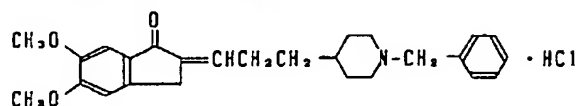
実施例 3 7

1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イル]]-プロピルピペリジン・塩酸塩



1-ベンジル-4-[3-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イルイリデニル]]プロピルピペリジン0.40 gをTHF 15mlに溶解し、10%パラジウム-炭素 0.1 gを加えた。室温常圧にて2時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.37 g (収率84%)を油状物質

ロピルピペリジン・塩酸塩



無水THF 5ml中にジイソプロピルアミン 0.31mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液1.39mlを加えた。0℃にて10分間攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン0.39 gの無水THF 5ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド 0.35mlを加えた。-78℃にて15分間攪拌した後、3-(1-ベンジル-4-ピペリジン)プロピオンアルデヒド0.50 gの無水THF 5ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて3時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムにて精製し、常法により塩酸塩とし、標題化合物0.55 g (収率61%)を油状物質として得た。

として得た。

・分子式: $C_{28}H_{29}NO_2 \cdot HCl$

・ 1H -NMR($CDCl_3$) δ ;

1.00~3.30(18H, m), 3.38, 3.43(total 2H, each s), 3.85(3H, s), 3.90(3H, s), 6.77, 6.83(total 1H, each s), 7.05, 7.10(total 1H, each s), 7.18, 7.20(total 5H, each s)

実施例 3 8 ~ 2 4 9

実施例1~37と同様にして合成した化合物を表5~10に示す。

表 5

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
38		融点 (℃) : 247~248 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 68.73 H 7.02 N 3.48 実測値 (%) C 68.70 H 6.99 N 3.35
39		融点 (℃) : 196~197 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₅ NO · HCl として) 理論値 (%) C 74.24 H 7.36 N 3.94 実測値 (%) C 74.25 H 7.56 N 3.80
40		融点 (℃) : 203~204 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 71.58 H 7.31 N 3.63 実測値 (%) C 71.58 H 7.25 N 3.65
41		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~3.40 (14H, m), 3.48 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.25 (1H, bs), 6.42 (1H, bs), 7.25 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl
42		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.05~3.40 (14H, m), 3.45 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.15 (2H, ABq), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₅ H ₂₉ NO ₆ · HCl

表 5 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
43		融点 (℃) : 201~202 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値 (%) C 69.73 H 7.42 N 3.31 1/2 H ₂ O (%) 69.25 7.53 3.23
44		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~3.40 (11H, m), 3.50 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.25 (1H, bs), 6.81 (1H, s), 7.07 (1H, s), 7.22 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₇ NO ₃
45		融点 (℃) : 225~226 (分解) 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 69.08 H 6.55 N 3.50 実測値 (%) C 68.78 H 6.43 N 3.50
46		融点 (℃) : 163~170 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₅ NO · HCl として) 理論値 (%) C 74.67 H 6.84 N 3.98 実測値 (%) C 74.42 H 6.61 N 3.76
47		融点 (℃) : 120~122 元素分析値 (C ₂₃ H ₂₇ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 71.96 H 6.83 N 3.65 実測値 (%) C 71.84 H 6.85 N 3.48

表 5 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
48		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40~2.40 (7H, m), 2.90 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 3.51 (2H, bd), 3.82 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.30 (1H, bd), 6.43 (1H, bd), 6.50 (1H, bt), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$																
49		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.40~2.50 (7H, m), 2.86 (2H, bd), 3.50 (4H, s), 3.90 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.59 (1H, dt), 6.78 (2H, ABq), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$																
50		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.14~2.04 (14H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (6H, s), 4.77 (3H, dd), 6.65 (1H, d), 6.82 (1H, d), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{C}_2\text{H}_4\text{O}$																
51		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.32 (9H, m), 2.90 (2H, bd), 3.52 (4H, s), 3.89 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.71 (1H, tt), 6.84 (1H, s), 7.20 (1H, s), 7.24 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$																
52		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 149~150 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>73.83</td><td>7.88</td><td>3.91</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>71.29</td><td>8.00</td><td>3.80</td></tr><tr><td>%H_2O (%)</td><td>71.31</td><td>8.00</td><td>3.78</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	73.83	7.88	3.91	実測値 (%)	71.29	8.00	3.80	% H_2O (%)	71.31	8.00	3.78
	C	H	N															
理論値 (%)	73.83	7.88	3.91															
実測値 (%)	71.29	8.00	3.80															
% H_2O (%)	71.31	8.00	3.78															

表 5 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80~2.03 (13H, m), 2.80 (3H, bd), 3.43 (2H, s), 4.60 (1H, t), 7.28 (5H, s), 7.30 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO} \cdot \text{HCl}$																
54		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.13 (7H, m), 2.26 (2H, t), 2.88 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 6.72~7.07 (2H, m), 7.30 (5H, s), 7.10~8.00 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{NO} \cdot \text{HCl}$																
55		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 176~178 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ として) <table><thead><tr><th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr></thead><tbody><tr><td>理論値 (%)</td><td>63.80</td><td>7.14</td><td>7.09</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>63.13</td><td>7.43</td><td>6.88</td></tr><tr><td>%H_2O (%)</td><td>62.94</td><td>7.19</td><td>6.99</td></tr></tbody></table>		C	H	N	理論値 (%)	63.80	7.14	7.09	実測値 (%)	63.13	7.43	6.88	% H_2O (%)	62.94	7.19	6.99
	C	H	N															
理論値 (%)	63.80	7.14	7.09															
実測値 (%)	63.13	7.43	6.88															
% H_2O (%)	62.94	7.19	6.99															
56		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.05~2.15 (9H, m), 2.85 (2H, bd), 3.02 (2H, d), 3.25 (1H, bs), 3.47 (2H, s), 4.10~4.45 (1H, m), 7.21 (5H, s), 7.62 (2H, dd), 8.70 (2H, dd) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$																
57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (7H, m), 2.25 (2H, bd), 2.85 (2H, bd), 3.45 (2H, bs), 5.59~7.10 (2H, m), 7.20 (5H, s), 7.56 (2H, dd), 8.67 (2H, dd) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$																

表 5 (續 告)

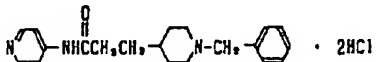
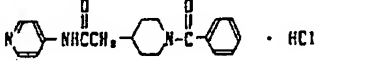
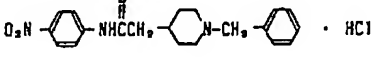
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
58		融点 (℃) : 240~240.7 元素分析値 (C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O · 2HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>66.75</td><td>7.28</td><td>11.68</td></tr><tr><td>実験値 (%)</td><td>66.26</td><td>7.42</td><td>11.37</td></tr><tr><td>%H₂O (%)</td><td>66.25</td><td>7.31</td><td>11.59</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	66.75	7.28	11.68	実験値 (%)	66.26	7.42	11.37	%H ₂ O (%)	66.25	7.31	11.59
	C	H	N															
理論値 (%)	66.75	7.28	11.68															
実験値 (%)	66.26	7.42	11.37															
%H ₂ O (%)	66.25	7.31	11.59															
59		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.80~2.24 (9H, m), 2.96 (2H, d), 3.64 (1H, m), 4.60 (1H, m), 7.20~7.58 (6H, m), 8.34 (2H, d) 分子式 : C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O ₂ · HCl																
60		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.12~2.20 (7H, m), 2.34 (2H, d), 2.74~3.01 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.29 (2H, s), 7.71 (2H, d), 8.20 (2H, d)																

表 6

実施例	構 造 式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)																
61	<chem>ClC(=O)N1CCc2ccccc2N1CCN3CCCCC3c4ccccc4</chem>	融点 (℃) : 135~140 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O · 2HCl として) <table> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>62.86</td><td>6.47</td><td>10.00</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>59.22</td><td>6.63</td><td>9.14</td></tr> <tr> <td>1/2H₂O (%)</td><td>59.06</td><td>6.76</td><td>9.39</td></tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.86	6.47	10.00	実測値 (%)	59.22	6.63	9.14	1/2H ₂ O (%)	59.06	6.76	9.39
	C	H	N															
理論値 (%)	62.86	6.47	10.00															
実測値 (%)	59.22	6.63	9.14															
1/2H ₂ O (%)	59.06	6.76	9.39															
62	<chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1CCN3CCCCC3c4ccccc4</chem>	融点 (℃) : 80~82 (分解) 元素分析値 (C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O · 2HCl として) <table> <tr> <th></th><th>C</th><th>H</th><th>N</th></tr> <tr> <td>理論値 (%)</td><td>62.56</td><td>6.92</td><td>9.95</td></tr> <tr> <td>実測値 (%)</td><td>60.14</td><td>7.313</td><td>9.21</td></tr> <tr> <td>1/2H₂O (%)</td><td>60.00</td><td>7.09</td><td>9.54</td></tr> </table>		C	H	N	理論値 (%)	62.56	6.92	9.95	実測値 (%)	60.14	7.313	9.21	1/2H ₂ O (%)	60.00	7.09	9.54
	C	H	N															
理論値 (%)	62.56	6.92	9.95															
実測値 (%)	60.14	7.313	9.21															
1/2H ₂ O (%)	60.00	7.09	9.54															
63	<chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1CCN3CCCCC3c4ccccc4</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.1 (2H, m), 3.50 (2H, s), 4.03 (2H, t), 6.50 (1H, m), 6.9~7.9 (9H, m), 8.47 (1H, d) 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O · HCl																
64	<chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1CCN3CCCCC3c4ccccc4</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.1 (4H, m), 3.4~3.7 (6H, m), 7.0~7.6 (8H, m), 8.06 (1H, m). 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O · HCl																
65	<chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1CCN3CCCCC3c4ccccc4</chem>	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.20 (11H, m), 2.27 (3H, m), 2.93 (2H, bd), 3.48~3.70 (4H, m), 7.27 (5H, s), 7.28~8.12 (4H, m) 分子式 : C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O · HCl																

表 6 (続 合)

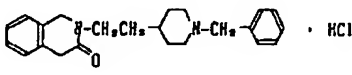
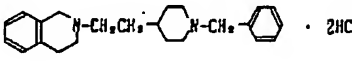
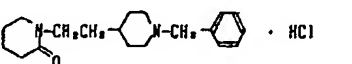
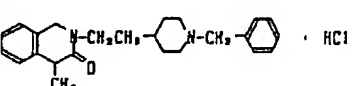
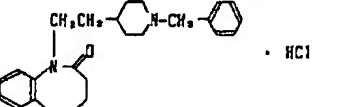
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
66	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.20 (9H, m), 2.93 (2H, bd), 3.40 ~3.65 (6H, m), 4.43 (2H, s), 7.00~7.50 (4H, m), 7.31 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
67	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.20 (9H, m), 2.22~2.97 (8H, m), 3.45 (2H, s), 3.55 (2H, s), 6.90~7.20 (4H, m), 7.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$
68	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.16 (13H, m), 2.16 ~2.50 (2H, m), 2.87 (2H, bd), 3.03 ~3.43 (4H, m), 3.48 (2H, s), 7.27 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
69	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (9H, m), 1.46 (3H, d), 2.87 (2H, bd), 3.33~3.72 (3H, m), 3.46 (2H, s), 4.40 (2H, dd), 7.00~7.38 (4H, m), 7.28 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
70	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20~2.84 (21H, m), 3.44 (2H, s), 7.14 ~7.25 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 6 (続 合)

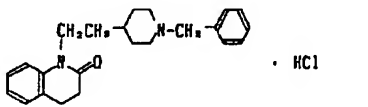
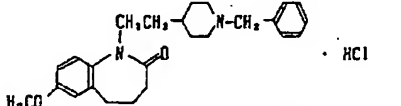
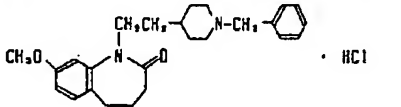
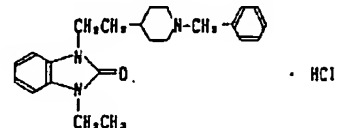
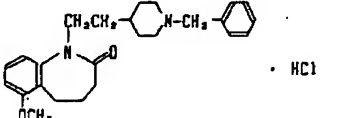
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
71	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44~1.80 (15H, m), 2.96 (2H, bs), 2.56 (2H, s), 7.08~7.40 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
72	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24~2.50 (5H, m), 2.18 (2H, bs), 2.54 ~2.88 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.76 (3H, s), 6.64~6.76 (2H, m), 6.99 (1H, d), 7.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
73	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.25~2.20 (15H, m), 2.58 (2H, bt), 2.86 (2H, bs), 3.48 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.56~6.68 (2H, m), 7.00 (1H, d), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
74	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38~2.02 (12H, m), 2.96 (2H, d), 5.60 (2H, s), 4.94 (4H, m), 7.08~7.36 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
75	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.32~2.36 (15H, m), 2.84 ~3.02 (2H, m), 3.59 (2H, s), 4.09 (3H, s), 6.72~6.88 (2H, m), 7.20~7.44 (7H, m) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 6 (続 き)

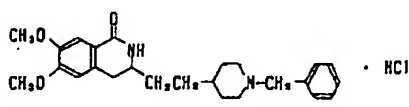
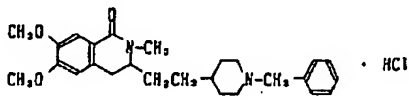
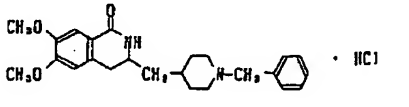
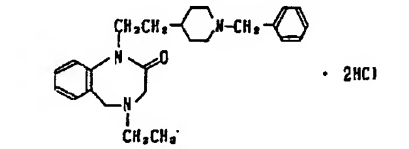
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
76	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.10 (1H, m), 2.60~3.00 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.45~3.80 (1H, m), 3.86 (6H, s), 6.22 (1H, bs), 6.57 (1H, s), 7.20 (5H, s), 7.46 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
77	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.10 (1H, m), 2.50~2.95 (4H, m), 3.01 (3H, s), 3.45 (2H, s), 3.45~3.60 (1H, m), 3.85 (6H, s), 6.52 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.20 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
78	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02~2.12 (9H, m), 2.50~3.05 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.43~3.85 (1H, m), 3.88 (6H, s), 6.58 (1H, s), 6.50~6.82 (1H, m), 7.20 (5H, s), 7.46 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$
79	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.17 (3H, t), 1.10~2.15 (9H, m), 2.68 (2H, q), 2.89 (2H, bd), 3.14 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.87 (2H, bt), 7.07~7.35 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 7

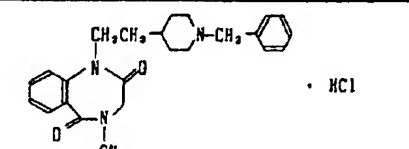
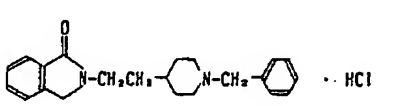
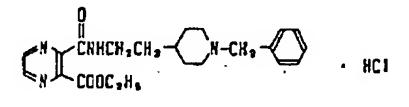
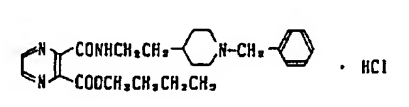
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
80	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フリー体) 1.01~2.40 (9H, m), 2.70~3.30 (4H, m), 3.46 (3H, s), 3.54 (2H, s), 3.90~4.20 (2H, m), 6.90~8.20 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
81	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12~2.12 (9H, m), 2.76~3.00 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.66 (2H, t), 4.36 (2H, s), 7.08~7.92 (9H, m)
82	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.16 (9H, m), 1.42 (3H, t), 2.76~3.00 (2H, m), 3.32~3.62 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.53 (q, 2H), 7.12~7.40 (5H, m), 7.48~7.72 (1H, m), 8.58 (1H, d), 8.73 (1H, d)
83	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (3H, t), 1.04~2.10 (13H, m), 3.68~4.00 (2H, m), 4.29~4.60 (2H, m), 4.48 (2H, s), 5.46 (3H, t), 7.74 (5H, s), 7.48~7.72 (1H, m), 8.57 (1H, d), 8.71 (1H, d)

表 7 (続 合)

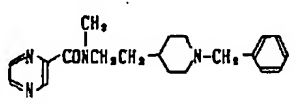
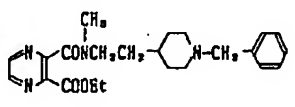
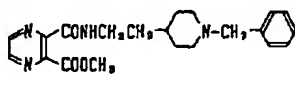
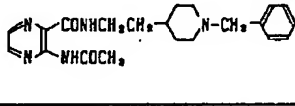
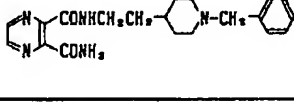
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
84	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.06 (9H, m), 2.70~2.92 (2H, m), 3.00~ 3.19 (2H, m), 3.34~3.60 (4H, m), 7.26 (5H, s), 8.52 (1H, d), 8.62 (1H, d), 8.91 (1H, d)
85	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.92~2.06 (9H, m), 1.40 (3H, t), 2.64~2.91 (2H, m), 3.12 (3H, s), 3.36~3.72 (4H, m), 4.46 (2H, q), 7.28 (5H, s), 8.73 (2H, d)
86	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.18 (9H, m), 2.72~3.02 (2H, m), 3.10~ 3.62 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.04 (3H, s), 7.2~ 7.48 (5H, m), 7.48~7.80 (1H, m), 8.60 (1H, d), 8.69 (1H, d)
87	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04~2.28 (9H, m), 2.36 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.50~3.76 (2H, m), 7.12~7.25 (5H, m), 9.03 (2H, s)
88	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96~2.16 (9H, m), 2.56~3.00 (2H, m), 3.00~ 3.40 (2H, t), 3.44 (2H, s), 7.20 (5H, s), 8.02 (2H, s)

表 7 (続 合)

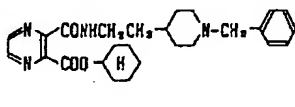
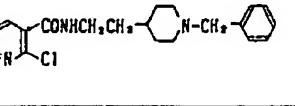
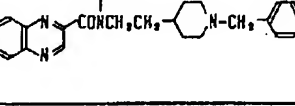
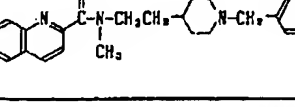
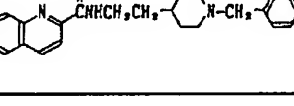
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
89	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.04~2.24 (9H, m), 2.76~3.00 (2H, m), 3.34~ 3.66 (2H, m), 3.50 (2H, s), 5.04~5.28 (1H, m), 7.10~7.36 (5H, m), 7.48~7.72 (1H, m), 8.54 (1H, d), 8.54 (1H, d)
90	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08~2.16 (9H, m), 2.76~3.06 (2H, m), 3.24~ 3.68 (2H, m), 3.54 (2H, s), 7.19~7.46 (6H, m), 8.00~8.18 (1H, m), 8.28~8.54 (1H, m)
91	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98~2.16 (9H, m), 2.60~3.00 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.32~3.72 (4H, m), 7.04~7.32 (5H, m), 7.60 ~7.82 (1H, m), 7.84~8.15 (2H, m), 9.05 (1H, s)
92	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~2.05 (9H, m), 2.56~3.00 (2H, m), 3.08, 3.12 (total 3H, each s), 3.30~3.70 (4H, m), 7.18, 7.21 (total 5H, each s), 7.33~8.22 (6H, m)
93	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11~2.08 (9H, m), 2.87 (2H, bd), 3.20~3.62 (4H, m), 7.22 (5H, s), 7.41~7.64 (3H, m), 8.00 (1H, dd), 8.20 (2H, s) 分子式: $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl}$

表 7 (続 命)

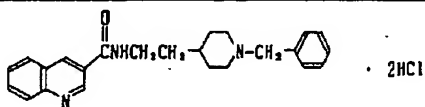
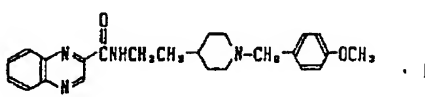
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
94	 · 2HCl	融点 (℃) : 197.5 ~ 198.5 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O · 2HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>64.57</td><td>6.55</td><td>9.41</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.26</td><td>6.58</td><td>9.35</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	64.57	6.55	9.41	実測値 (%)	64.26	6.58	9.35				
	C	H	N															
理論値 (%)	64.57	6.55	9.41															
実測値 (%)	64.26	6.58	9.35															
95	 · HCl	融点 (℃) : 174 ~ 176.5 元素分析値 (C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl として) <table><tr><td></td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>理論値 (%)</td><td>65.37</td><td>6.63</td><td>12.71</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>64.96</td><td>6.63</td><td>12.60</td></tr><tr><td>%H₂O (%)</td><td>64.97</td><td>6.66</td><td>12.63</td></tr></table>		C	H	N	理論値 (%)	65.37	6.63	12.71	実測値 (%)	64.96	6.63	12.60	%H ₂ O (%)	64.97	6.66	12.63
	C	H	N															
理論値 (%)	65.37	6.63	12.71															
実測値 (%)	64.96	6.63	12.60															
%H ₂ O (%)	64.97	6.66	12.63															

表 8

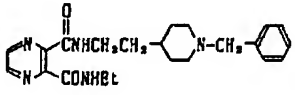
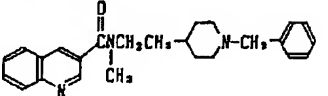
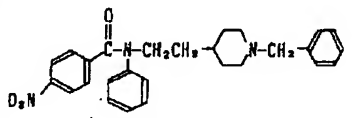
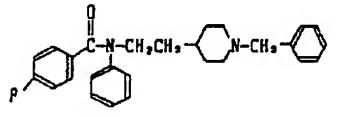
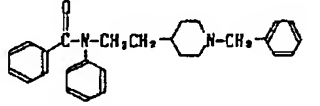
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
96	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.96~2.24 (9H, m), 1.25 (3H, t), 2.60~3.08 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.12~3.15 (4H, m), 7.20 (5H, s), 8.44 (2H, s)
97	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.00~2.08 (9H, m), 2.70 (2H, bd), 3.04 (3H, bd), 3.40 (2H, bd), 7.17 (5H, s), 7.40~7.61 (2H, m), 7.66~7.82 (2H, m), 7.99~8.11 (2H, m), 7.33 (1H, d) 分子式 : C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O · 2HCl
98	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.1~2.1 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.90 (2H, t), 6.9~7.6 (12H, m), 8.03 (2H, d) 分子式 : C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl
99	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.1~2.1 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.8~4.0 (2H, m), 6.6~7.4 (14H, m) 分子式 : C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl
100	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.89 (2H, m), 6.8~7.4 (15H, m) 分子式 : C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O · HCl

表 8 (続 合)

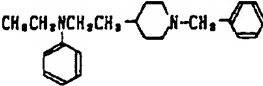
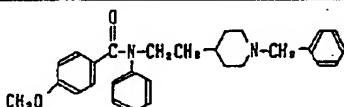
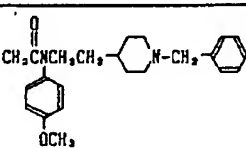
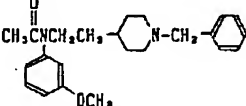
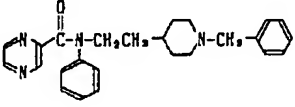
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
101		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.16 (3H, t), 1.1 ~ 2.2 (9H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.1 ~ 3.4 (4H, m), 3.52 (2H, s), 6.5 ~ 7.4 (10H, m) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂
102		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10 ~ 2.06 (9H, m), 2.82 (2H, bd), 3.43 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.88 (2H, bt), 6.50 (2H, d), 6.69 (2H, d), 6.98 (5H, bs), 7.19 (5H, s) 分子式 ; C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₂
103	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.78 (3H, s), 1.0 ~ 2.1 (9H, m), 2.6 ~ 3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.75 (2H, m), 3.73 (3H, s), 6.64 (4H, dd), 7.26 (5H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl
104	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 1.84 (3H, s), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.5 ~ 3.8 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.5 ~ 6.9 (3H, m), 7.22 (5H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂
105	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.16 ~ 2.16 (9H, m), 2.68 ~ 2.98 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.84 ~ 4.09 (2H, t), 6.91 ~ 7.40 (10H, m), 8.22 ~ 8.44 (2H, m), 8.52 (1H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl

表 8 (続 合)

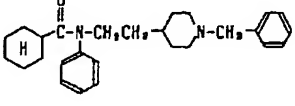
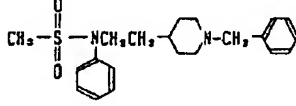
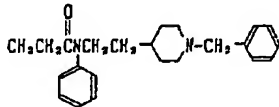
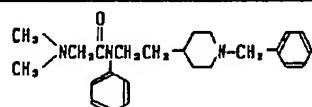
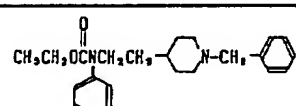
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
106	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.98 ~ 2.26 (20H, m), 2.85 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 3.62 (2H, bt), 6.96 ~ 7.40 (9H, m) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O · HCl
107	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.90 ~ 2.10 (9H, m), 2.65 ~ 2.98 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.52 ~ 3.92 (2H, m), 7.26 (5H, s), 7.26 ~ 7.43 (5H, m) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S · HCl
108	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.02 (3H, t), 1.10 ~ 2.00 (9H, m), 1.98 (2H, q), 2.80 (2H, bd), 3.43 (2H, s), 3.55 ~ 3.80 (2H, m), 6.97 ~ 7.40 (5H, m), 7.20 (5H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O · HCl
109	 • 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.0 ~ 2.1 (9H, m), 2.18 (6H, s), 2.6 ~ 3.0 (4H, m), 3.38 (2H, s), 3.4 ~ 3.8 (2H, m), 6.9 ~ 7.5 (10H, m) 分子式 ; C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O · 2HCl
110	 • HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.17 (3H, t), 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 2.6 ~ 2.9 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.4 ~ 3.8 (2H, m), 4.08 (2H, t), 7.19 (10H, s) 分子式 ; C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ · HCl

表 8 (続 ぎ)

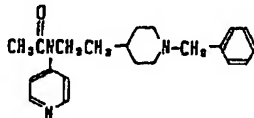
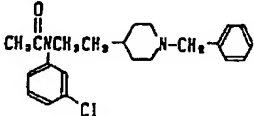
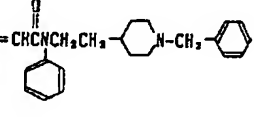
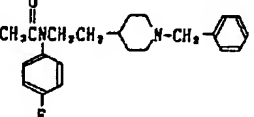
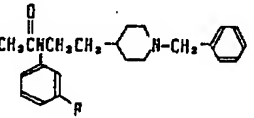
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
111		$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24~1.81 (9H, m), 2.0 (3H, s), 2.82~2.96 (2H, d), 3.54 (2H, s), 3.80 (2H, m), 7.18 (2H, dd), 7.36 (5H, s), 8.70 (2H, dd) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$
112	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.83 (3H, s), 1.0~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.66 (3H, t), 6.8~7.4 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{OCl} \cdot \text{HCl}$
113	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.16~2.06 (9H, m), 2.83 (2H, bd), 3.47 (2H, s), 3.78 (2H, bt), 5.42 (1H, dd), 5.90 (1H, dd), 6.20 (1H, dd), 6.99~7.40 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
114	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.14~2.03 (12H, m), 2.83 (2H, bd), 3.44 (2H, s), 3.64 (2H, bt), 7.00 (2H, s), 7.08 (2H, s), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
115	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.15~1.95 (12H, m), 2.84 (2H, bd), 3.55 (2H, s), 3.67 (2H, bt), 6.75~7.07 (3H, m), 7.23 (6H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 ぎ)

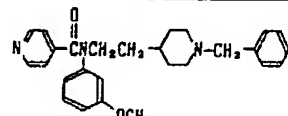
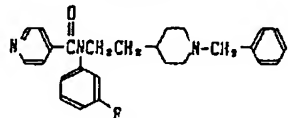
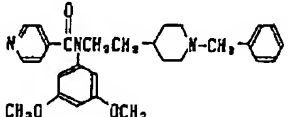
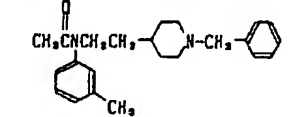
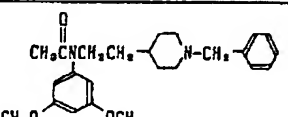
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
116	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.0~2.1 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.85 (2H, m), 6.4~6.7 (3H, m), 6.9~7.3 (8H, m), 8.34 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
117	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.0~2.1 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.84 (2H, m), 6.6~7.2 (5H, m), 7.22 (5H, s), 8.37 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{OF} \cdot 2\text{HCl}$
118	 · 2HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.0~2.1 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.57 (6H, s), 3.83 (2H, m), 6.0~6.2 (3H, m), 7.0 ~7.4 (7H, m), 8.35 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
119	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.77 (3H, s), 1.0~2.1 (9H, m), 2.32 (3H, s), 2.6 ~2.8 (2H, m), 3.40 (2H, s), 3.63 (2H, m), 6.7~ 7.3 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
120	 · HCl	$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.85 (3H, s), 1.1~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, m), 3.42 (2H, s), 3.60 (2H, m), 3.75 (6H, s), 6.20 (2H, d), 6.35 (1H, m), 7.18 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 8 (続 き)

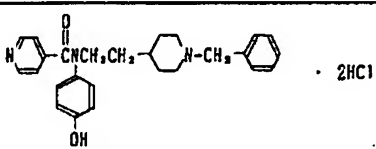
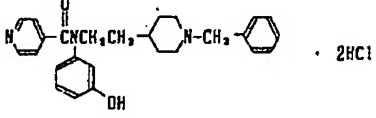
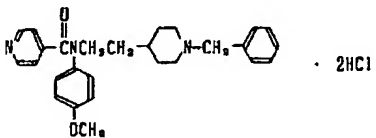
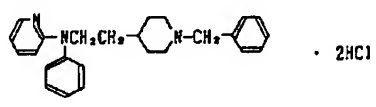
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
121	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 2.6 ~ 3.0 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.83 (2H, m), 6.58 (4H, dd), 7.04 (2H, d), 7.19 (5H, s), 8.28 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
122	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.07 ~ 2.35 (9H, m), 2.99 (2H, bd), 3.62 (2H, s), 3.81 (2H, bc), 6.31 ~ 6.56 (3H, m), 6.84 ~ 7.11 (3H, m), 7.25 (5H, s), 8.31 (2H, bs) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
123	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.1 ~ 2.1 (9H, m), 2.6 ~ 3.0 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.68 (3H, m), 3.85 (2H, m), 6.78 (4H, dd), 7.02 (2H, d), 7.23 (5H, s), 8.37 (2H, d) 分子式: $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$
124	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.20 (1H, m), 3.05 (1H, m), 1.2 ~ 1.83 (9H, m), 2.68 ~ 2.81 (2H, d), 3.4 (2H, s), 3.90 (2H, m), 6.20 ~ 6.52 (2H, m) 分子式: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2 \cdot 2\text{HCl}$

表 9

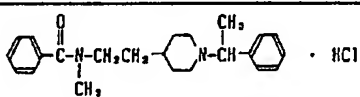
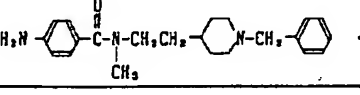
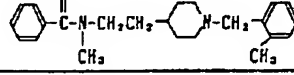
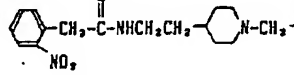
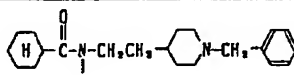
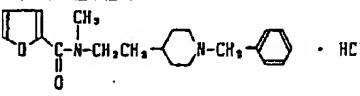
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
125	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.80 ~ 2.12 (12H, m), 2.52 ~ 3.64 (8H, m), 7.06 ~ 7.52 (10H, m)
126	 $\cdot 2\text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.08 ~ 2.10 (9H, m), 2.80 ~ 2.92 (2H, d), 3.00 (3H, s), 3.34 ~ 3.50 (4H, m), 3.90 (2H, s), 6.60 (2H, d), 7.21 ~ 7.28 (7H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$
127	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.0 ~ 2.1 (9H, m), 2.31 (3H, s), 2.5 ~ 3.1 (5H, m), 3.1 ~ 3.6 (4H, m), 7.0 ~ 7.4 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
128	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.0 ~ 2.2 (9H, m), 2.7 ~ 3.0 (2H, m), 3.29 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.81 (2H, s), 5.8 (1H, s), 7.25 (5H, s), 7.3 ~ 7.7 (3H, m), 8.05 (1H, d) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
129	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; (フリー体) 1.10 ~ 2.08 (17H, m), 2.10 ~ 2.32 (3H, m), 2.96 (3H, s), 3.20 ~ 3.52 (4H, m), 4.08 ~ 4.18 (2H, d), 7.36 ~ 7.76 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
130	 $\cdot \text{HCl}$	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.20 ~ 2.08 (9H, m), 2.80 ~ 2.92 (2H, d), 3.12 (3H, s), 3.46 ~ 3.64 (4H, m), 6.42 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 7.26 ~ 7.45 (6H, m) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 ぎ)

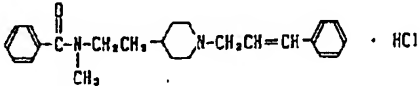
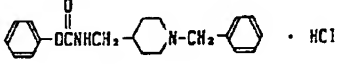
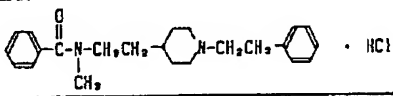
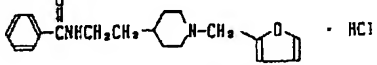
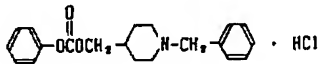
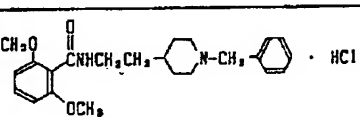
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
131		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02~2.06 (9H, m), 2.71~3.57 (9H, m), 6.16~6.54 (2H, m), 7.10~7.55 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
132		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.1 (7H, m), 2.8~3.05 (2H, m), 3.05~3.15 (2H, m), 3.49 (2H, s), 5.1 (1H, t), 7.0~7.5 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
133		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00~3.08 (20H, m), 7.22 (5H, bs), 7.37 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
134		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30~2.24 (9H, m), 2.86 (2H, bd), 3.32~3.60 (4H, m), 6.08~6.28 (2H, m), 7.20~8.02 (6H, m) 分子式: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
135		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.8~3.1 (2H, m), 3.50 (4H, s), 7.30 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
136		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フリー) 1.20~2.16 (9H, m), 2.64~3.0 (2H, bd), 3.46 (2H, s), 3.36~3.60 (2H, m), 3.80 (6H, s), 5.60 (1H, bs), 6.50~6.60 (2H, d), 7.16~7.40 (6H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 ぎ)

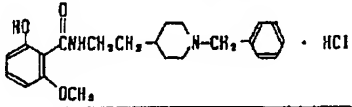
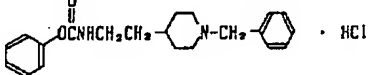
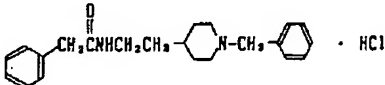
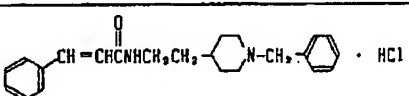
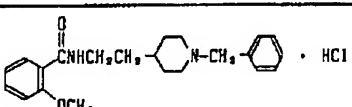
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
137		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フリー) 1.12~2.16 (9H, m), 2.76~3.0 (2H, bd), 3.48 (2H, s), 3.32~3.60 (2H, m), 3.92 (3H, s), 6.32~7.40 (8H, m), 8.26 (1H, bs), 14.0 (1H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
138		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.1~3.4 (2H, m), 3.46 (2H, s), 4.90 (1H), 6.9~7.4 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
139		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (4H, m), 3.1~3.6 (2H, m), 3.55 (2H, s), 5.5 (1H), 7.30 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
140		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.1~2.2 (9H, m), 2.7~3.0 (2H, m), 3.2~3.4 (2H, m), 3.40 (2H, s), 5.9 (1H), 6.39 (1H, d), 7.1~7.8 (11H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
141		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : (フリー) 1.1~2.2 (9H, m), 2.6~3.0 (2H, bd), 3.44 (2H, s), 3.36~3.6 (2H, m), 3.90 (3H, s), 6.9~8.30 (10H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$

表 9 (續 查)

— 669 —

表 9 (続 合)

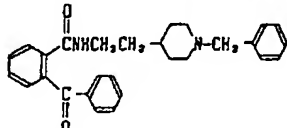
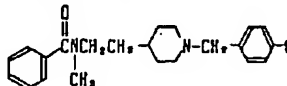
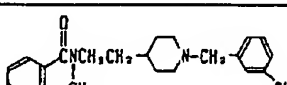
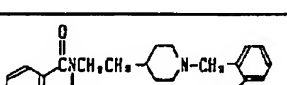
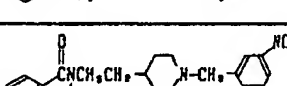
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)								
152	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.80~2.04 (9H, m), 2.48~2.88 (2H, m), 3.12~3.52 (4H, m), 7.03~7.12 (14H, m)								
153	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.01~2.01 (19H, m), 2.33 (3H, s), 2.63~3.04 (5H, bd), 3.42 (2H, bd), 7.15 (4H, bs), 7.35 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$								
154	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.00~1.98 (11H, m), 2.30 (3H, s), 3.38 (2H, bd), 7.02 (4H, bd), 7.28 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}$								
155	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.90~2.13 (9H, m), 2.52~3.70 (7H, m), 3.72 (2H, s), 7.10~7.88 (4H, m), 7.38 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$								
156	 · HCl	融点 (°C) : 216~217 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C 63.23</td><td>H 6.75</td><td>N 10.05</td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>62.95</td><td>6.69</td><td>9.88</td></tr></table>	理論値 (%)	C 63.23	H 6.75	N 10.05	実測値 (%)	62.95	6.69	9.88
理論値 (%)	C 63.23	H 6.75	N 10.05							
実測値 (%)	62.95	6.69	9.88							

表 9 (続 合)

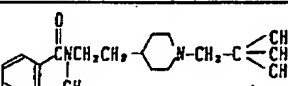
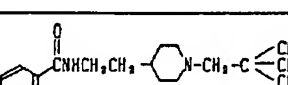
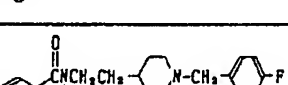
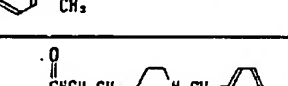
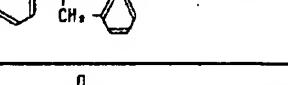
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
157	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.82 (9H, s), 1.02~2.28 (9H, m), 2.60~3.60 (9H, m), 7.28 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
158	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 0.85 (9H, s), 1.12~2.28 (9H, m), 2.76 (2H, bd), 3.42 (2H, q), 7.38 (3H, m), 7.67 (2H, dd) 分子式: $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
159	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.0~2.2 (9H, m), 1.6~2.1 (5H, m), 2.2~2.6 (4H, m), 6.8~7.7 (9H, m) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
160	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.00~2.05 (9H, m), 2.08, 2.12 (total 3H, each s), 2.82 (2H, bd), 3.03~3.43 (2H, m), 3.44 (2H, s), 4.47, 4.56 (total 3H, each s), 7.35 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
161	 · HCl	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.00~2.08 (9H, m), 2.78 (2H, bd), 2.88 (3H, s), 3.10~3.45 (2H, m), 3.43 (2H, s), 3.57 (2H, s), 7.22 (10H, s) 分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$

表 9 (続 ぎ)

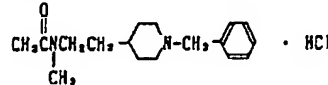
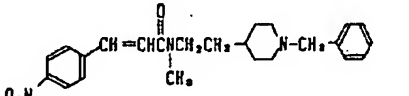
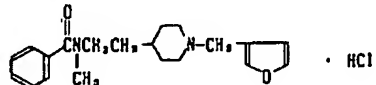
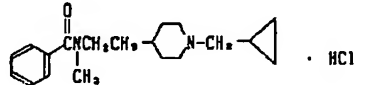
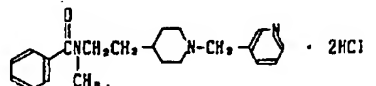
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
162	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.00 (9H, m), 2.03 (3H, s), 2.80 (2H, bd), 2.88, 2.91 (total 3H, each s), 3.05 ~3.40 (2H, m), 3.43 (3H, s), 7.20 (5H, s) 分子式 : C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O · HCl
163	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.1 ~2.2 (9H, m), 2.6~3.2 (5H, m), 3.2~3.6 (4H, m), 6.8 ~7.1 (1H, m), 7.3 (5H, s), 7.5 ~ 7.8 (3H, m), 8.24 (2H, d) 分子式 : C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
164	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.08 (10H, m), 2.72 ~3.08 (5H, m), 3.33 (2H, bd), 6.18 (1H, bs), 7.07 (7H, bs) 分子式 : C ₂₀ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
165	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 0.15 (2H, m), 0.56 (2H, m), 0.90~2.23 (10H, m), 3.00 (5H, m), 3.34 (4H, m), 7.40 (5H, s) 分子式 : C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O · HCl
166	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.02 (9H, m), 2.64~3.00 (5H, m), 3.41 (4H, m), 7.15 (1H, m), 7.27 (5H, s), 7.50 (1H, d), 8.41 (2H, m) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O · 2HCl

表 9 (続 ぎ)

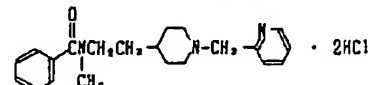
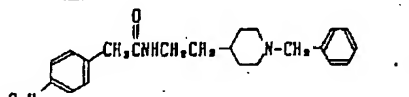
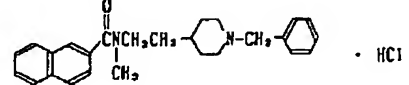
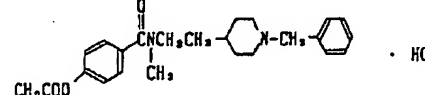
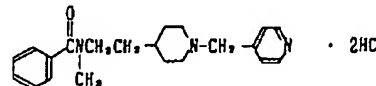
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
167	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.04~1.04 (11H, m), 2.64 ~3.00 (5H, m), 3.58 (2H, s), 7.01 (1H, m), 7.27 (5H, s), 7.58 (2H, m), 8.44 (1H, d) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O · 2HCl
168	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.00 (4H, m), 2.83 (2H, bd), 3.24 (2H, bd), 3.45 (2H, s), 3.59 (2H, s), 5.85 (1H, bs), 7.27 (5H, s), 7.77 (4H, ABq) 分子式 : C ₂₂ H ₂₁ N ₂ O ₂ · HCl
169	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.0 ~2.1 (9H, m), 2.6~3.2 (5H, m), 3.2~3.7 (4H, m), 7.25 (5H, s), 7.3 ~8.1 (7H, m) 分子式 : C ₂₈ H ₂₆ N ₂ O · HCl
170	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~2.10 (9H, m), 2.25 (3H, s), 2.81 (2H, bd), 3.87 (3H, bs), 3.10 ~3.45 (2H, m), 3.45 (2H, s), 7.23 (4H, ABq), 7.27 (5H, s) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
171	 · 2HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.06~1.92 (9H, m), 2.70~2.99 (5H, m), 3.44 (2H, s), 7.22 (2H, d), 7.38 (5H, s), 8.50 (2H, d) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O · 2HCl

表 9 (続 き)

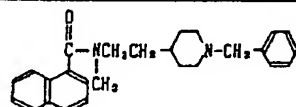
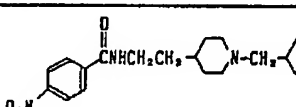
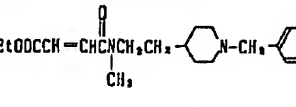
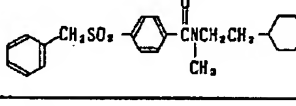
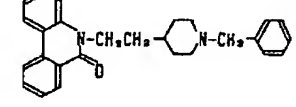
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
172	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.80~1.05 (9H, m), 2.70 (3H, s), 3.00 (2H, d), 3.22 (2H, s), 3.37 (1H, s), 3.46 (1H, s), 7.18~ 7.60 (9H, m), 7.78 (3H, m) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O · HCl
173	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.7 ~ 2.2 (20H, m), 2.8 ~ 3.2 (4H,), 3.55 (2H, m), 6.95 (1H, s), 8.02 (2H, d), 8.34 (2H, d) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂
174	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.1 ~ 2.1 (12H, m), 2.7 ~ 3.1 (5H, m), 3.2~3.6 (4H, m), 4.22 (2H, q), 6.7 (1H, m), 7.2~7.4 (5H, m) 分子式 : C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
175	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.56~3.36 (23H, m), 3.40 ~ 3.68 (2H, m), 4.28 (2H, s), 7.18 (5H, s), 8.34 (2H, d), 8.58 (2H, d)
176	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.16~2.12 (9H, m), 2.89 (2H, bd), 3.47 (2H, s), 4.35 (2H, bd), 7.08 ~ 7.74 (11H, m), 8.08 (1H, bd), 8.23 (1H, dd)

表 9 (続 き)

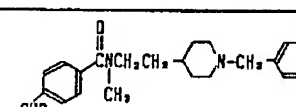
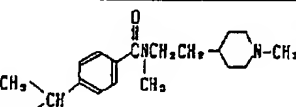
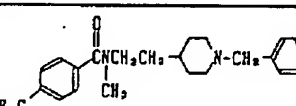
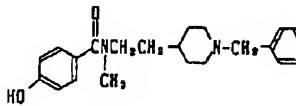
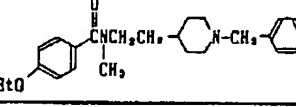
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
177	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.08~1.94 (9H, m), 2.68~3.02 (7H, m), 3.40 (2H, d), 7.27 (5H, s), 7.41 (2H, d), 7.78 (2H, d), 10.0 (1H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
178	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~1.98 (15H, m), 2.77 ~ 2.98 (5H, m), 3.12~ 3.46 (4H, m), 7.26 (9H, m) 分子式 : C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O · HCl
179	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.00~2.00 (9H, m), 2.60~3.00 (7H, m), 3.45 (2H, m), 6.95 (2H, d), 7.26 (5H, s), 7.90 (2H, d) 分子式 : C ₂₃ H ₂₀ N ₂ OF ₃ · HCl
180	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.00~2.10 (3H, m), 2.87 (2H, bd), 2.99 (3H, s), 3.10~3.50 (2H, m), 3.48 (5H, s), 6.35~7.35 (5H, m), 7.83 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl
181	 · HCl	¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~1.88 (12H, m), 2.80 (2H, d), 2.98 (3H, s), 3.23~3.44 (4H, m), 4.02 (2H, m), 6.84 (2H, d), 7.26 (7H, m) 分子式 : C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ · HCl

表 9 (続 表)

実施例	構 造 式	物理化学恒数 (融点、元素分析値、NMR など)
182	<p style="text-align: center;">• 2HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 1.00~2.08(9H, m), 2.83(2H, bd), 2.98(3H, s), 3.12~3.50(2H, m), 3.47(2H, s), 5.08(2H, s), 7.15(4H, ABq), 7.38(5H, s), 7.96(2H, ABq)
183	<p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 1.04~1.98(7H, m), 2.20~3.80(7H, m), 6.60~ 7.34(7H, m), 8.67(2H, d)
184	<p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 0.90~2.20(11H, m), 2.60 ~3.30(2H, m), 2.85, 3.03(total 3H, each bs), 3.48, 3.55(total 2H, each bs), 3.88(3H, s), 7.19, 7.21(total 5H, each s), 7.67(4H, ABq) 分子式 : C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₃ • HCl
185	<p style="text-align: center;">• HCl</p>	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ; 0.90~2.08(9H, s), 2.70~3.02(10H, m), 3.20 ~ 3.62(4H, m), 4.50(2H, s), 7.21~7.30(9H, d) 分子式 : C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₃ • HCl

表 9 (続 き)



実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
186		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.90~2.10 (9H, m), 2.81 (2H, bd), 3.45 (2H, s), 4.11 (2H, t), 6.98~7.82 (8H, m), 7.21 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl
187		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.29 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.40~2.20 (9H, m), 2.83 (2H, bd), 3.00 (3H, s), 3.20 ~ 3.50 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.56 (1H, quartet), 7.08 (4H, ABq), 7.28 (5H, s) 分子式 : C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ · HCl

表 10

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
188		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.00~3.40 (14H, m), 3.47 (2H, s), 3.78 (3H, s), 6.90~7.50 (3H, m), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
189		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.05~2.12 (9H, m), 2.50~3.40 (5H, m), 3.48 (2H, s), 3.88 (3H, s), 6.98 (1H, q), 7.15~7.32 (2H, m), 7.23 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
190		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 199~200 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 69.30 & 7.27 & 3.37 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 69.24 & 7.40 & 3.38 \end{matrix}$
191		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 198~199 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 69.30 & 7.27 & 3.37 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 69.15 & 7.42 & 3.47 \end{matrix}$
192		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 200~201 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 67.33 & 7.23 & 3.14 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 67.10 & 7.18 & 3.00 \end{matrix}$

表 10 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
193		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.05~2.15 (9H, m), 2.55~3.43 (5H, m), 3.48 (2H, s), 7.23 (5H, s), 7.23~7.43 (3H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
194		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 175~177 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 74.68 & 7.63 & 3.79 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 72.77 & 7.64 & 3.62 \end{matrix}$ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 72.90 & 7.71 & 3.70 \end{matrix}$
195		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 211~213 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 74.68 & 7.63 & 3.79 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 72.68 & 7.49 & 3.70 \end{matrix}$ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 72.90 & 7.71 & 3.70 \end{matrix}$
196		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 153~154 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75.59 & 7.45 & 3.83 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75.77 & 7.28 & 3.84 \end{matrix}$
197		融点 ($^{\circ}\text{C}$) : 170~171 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75.59 & 7.45 & 3.83 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75.61 & 7.47 & 3.55 \end{matrix}$

表 10 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
198		融点 (℃) : 175~176 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) $\begin{matrix} C & H & N \\ 70.33 & 7.72 & 3.15 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 70.20 & 7.46 & 3.35 \end{matrix}$
199		融点 (℃) : 236~237 (分解) 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) $\begin{matrix} C & H & N \\ 69.09 & 6.55 & 3.50 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 68.97 & 6.82 & 3.29 \end{matrix}$
200		融点 (℃) : 195~196 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₃ NO · HCl として) 理論値 (%) $\begin{matrix} C & H & N \\ 74.68 & 7.83 & 3.79 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 72.72 & 7.77 & 3.78 \end{matrix}$
201		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.10 (13H, m), 2.60~3.08 (5H, m), 3.41 (2H, s), 7.00~7.85 (4H, m), 7.19 (5H, s). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO · HCl
202		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.17 (3H, d), 1.12~2.10 (9H, m), 2.60~2.93 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.51 (1H, q), 7.20 (5H, s), 7.36~7.92 (5H, m). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO · HCl

表 10 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
203		融点 (℃) : 126~127 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) $\begin{matrix} C & H & N \\ 70.33 & 7.72 & 3.15 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 70.41 & 7.48 & 2.85 \end{matrix}$
204		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.00~3.40 (20H, m), 3.50 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.88 (1H, s), 7.18 (1H, s), 7.31 (5H, s). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl
205		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.05~3.36 (22H, m), 3.45 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.78 (1H, s), 7.08 (1H, s), 7.21 (5H, s). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl
206		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.10~2.50 (7H, m), 2.70~3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.79 (3H, s), 6.69 (1H, dt), 7.02~7.50 (3H, m), 7.21 (5H, m). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl
207		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.50~3.57 (17H, m), 3.48, 3.50 (total 2H, each s), 3.83, 3.85 (total 3H, each s), 6.57~7.39 (4H, m), 7.22 (5H, m). 分子式 : C ₂₄ H ₂₃ NO ₃ · HCl

表 10 (続 合)

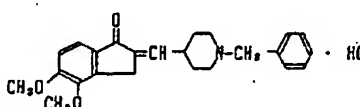
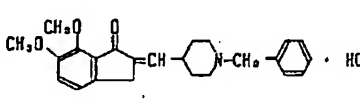
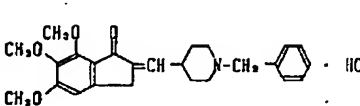
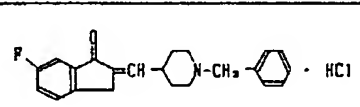
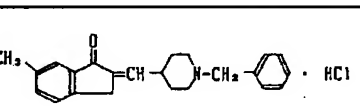
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
208		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.58~2.55 (7H, m), 2.79~3.02 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.63 (2H, d), 3.90 (6H, s), 6.63 (1H, dt), 6.93 (1H, d), 7.22 (5H, s), 7.57 (1H, d) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
209		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.56 (2H, d), 3.85 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.62 (1H, dt), 7.07 (1H, d), 7.21 (1H, d), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl}$
210		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.50 (7H, m), 2.78~3.03 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.53 (2H, d), 3.82 (3H, s), 3.90 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.58 (1H, dt), 6.61 (1H, s), 7.25 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$
211		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52~2.55 (7H, m), 2.78~3.02 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.72 (1H, dt), 7.05~7.55 (3H, m), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NOF} \cdot \text{HCl}$
212		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.50~2.55 (7H, m), 2.38 (3H, s), 2.78~3.02 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.57 (2H, s), 6.66 (1H, dt), 7.38~7.60 (3H, m), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO} \cdot \text{HCl}$

表 10 (続 合)

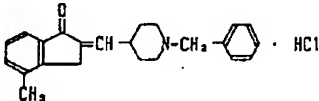
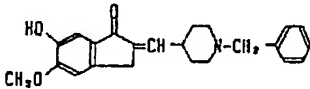
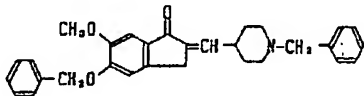
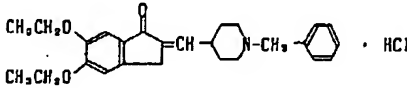
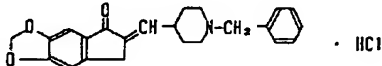
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)																
213		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.48~2.60 (7H, m), 2.32 (3H, s), 2.77~3.02 (2H, m), 3.49 (4H, s), 6.69 (1H, dt), 7.10~7.67 (3H, m) 分子式: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO} \cdot \text{HCl}$																
214		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 174~175 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>69.08</td><td>6.55</td><td>3.50</td><td></td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>69.12</td><td>6.41</td><td>3.43</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	69.08	6.55	3.50		実測値 (%)	69.12	6.41	3.43				
理論値 (%)	C	H	N															
69.08	6.55	3.50																
実測値 (%)	69.12	6.41	3.43															
215		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 175~176 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>79.44</td><td>6.89</td><td>3.09</td><td></td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>79.04</td><td>6.87</td><td>2.77</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	79.44	6.89	3.09		実測値 (%)	79.04	6.87	2.77				
理論値 (%)	C	H	N															
79.44	6.89	3.09																
実測値 (%)	79.04	6.87	2.77															
216		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 180~181 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>70.65</td><td>7.30</td><td>3.17</td><td></td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>70.34</td><td>7.05</td><td>3.07</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	70.65	7.30	3.17		実測値 (%)	70.34	7.05	3.07				
理論値 (%)	C	H	N															
70.65	7.30	3.17																
実測値 (%)	70.34	7.05	3.07															
217		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 228~230 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) <table><tr><td>理論値 (%)</td><td>C</td><td>H</td><td>N</td></tr><tr><td>69.43</td><td>6.08</td><td>3.52</td><td></td></tr><tr><td>実測値 (%)</td><td>67.89</td><td>5.97</td><td>3.45</td></tr><tr><td>$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%)</td><td>67.89</td><td>6.19</td><td>3.44</td></tr></table>	理論値 (%)	C	H	N	69.43	6.08	3.52		実測値 (%)	67.89	5.97	3.45	$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%)	67.89	6.19	3.44
理論値 (%)	C	H	N															
69.43	6.08	3.52																
実測値 (%)	67.89	5.97	3.45															
$\frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ (%)	67.89	6.19	3.44															

表 10 (続 命)

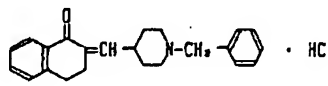
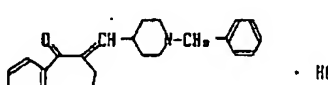
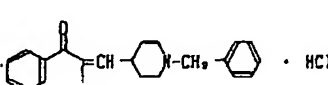
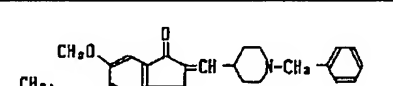
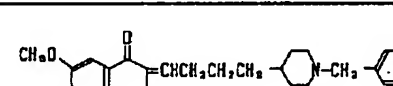
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
218		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.48~3.02 (13H, m), 3.48 (2H, s), 6.73 (1H, dt), 7.10~8.10 (4H, m), 7.22 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
219		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 211~213 (分解) 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 75.47 & 7.39 & 3.67 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 75.22 & 7.41 & 3.57 \end{matrix}$
220		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20~2.60 (7H, m), 1.96 (3H, d), 2.70~2.97 (2H, m), 3.46 (3H, s), 6.07 (1H, dd), 7.21 (5H, s), 7.21~7.61 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO} \cdot \text{HCl}$
221		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 170~171 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 77.01 & 7.70 & 3.45 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 77.10 & 7.67 & 3.43 \end{matrix}$
222		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.40 (13H, m), 2.70~3.00 (2H, m), 3.45 (2H, s), 3.48 (2H, s), 3.86 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.68 (1H, tt), 6.80 (1H, s), 7.20 (6H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

表 10 (続 命)

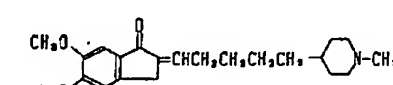
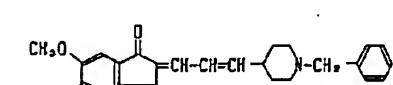
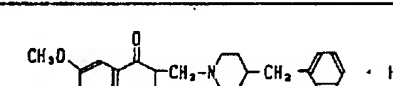
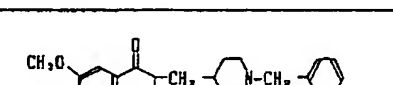
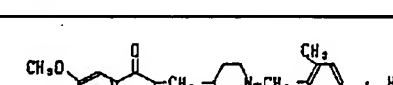
実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
223		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~2.40 (15H, m), 2.68~3.00 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.50 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.68 (1H, tt), 6.83 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.21 (5H, s) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
224		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 130~135 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 70.98 & 6.87 & 3.18 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 70.81 & 6.72 & 3.10 \end{matrix}$
225		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.10~3.50 (16H, m), 3.87 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.80 (1H, s), 7.00~7.25 (6H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$
226		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 186~188 (分解) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65~2.10 (7H, m), 2.65~2.75 (2H, m), 3.25~ 3.83 (5H, m), 3.92 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.19 (1H, s), 7.26~7.60 (5H, m) 分子式: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$
227		融点 ($^{\circ}\text{C}$): 220~221 元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ として) 理論値 (%) $\begin{matrix} \text{C} & \text{H} & \text{N} \\ 69.83 & 7.50 & 3.26 \end{matrix}$ 実測値 (%) $\begin{matrix} 70.03 & 7.51 & 3.26 \end{matrix}$

表 10 (続 ぎ)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
228		融点 (℃) ; 212~213 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ NO ₅ · HCl として) 理論値 (%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値 (%) 69.62 7.38 3.15
229		融点 (℃) ; 229~230 (分解) 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ NO ₅ · HCl として) 理論値 (%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値 (%) 69.91 7.48 3.28
230		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.00~3.50 (14H, m), 3.73 (2H, s), 3.85 (3H, s), 4.93 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.22~ 7.80 (4H, m) 分子式 ; C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆ · HCl
231		融点 (℃) ; 210~211 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆ · HCl として) 理論値 (%) C 62.54 H 6.34 N 6.08 実測値 (%) 62.48 6.34 5.96
232		融点 (℃) ; 234~236 (分解) 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₆ N ₂ O ₆ · HCl として) 理論値 (%) C 62.54 H 6.34 N 6.08 実測値 (%) 62.56 6.25 5.83

表 10 (続 き)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
233		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 1.10~3.43 (14H, m), 3.52 (2H, s), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.35~7.08 (7H, m) 分子式 ; C ₂₄ H ₂₈ NO ₅ · HCl
234		融点 (℃) ; 146~148 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₈ NO ₅ · HCl として) 理論値 (%) C 66.51 H 7.29 N 3.53 実測値 (%) 66.73 7.00 3.24
235		融点 (℃) ; 193~194 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₀ NO ₆ · HCl として) 理論値 (%) C 67.33 H 7.23 N 3.14 実測値 (%) 67.43 7.22 3.13
236		融点 (℃) ; 226~228 (分解) 元素分析値 (C ₂₅ H ₃₀ NO ₆ · HCl として) 理論値 (%) C 67.33 H 7.23 N 3.14 実測値 (%) 67.21 7.29 2.97
237		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ ; 0.78~3.40 (14H, m), 3.46 (2H, s), 3.85 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.91 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.80~ 7.43 (3H, m), 7.09 (1H, s) 分子式 ; C ₂₅ H ₃₀ NO ₆ · HCl

表 10 (続 合)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
238		融点 (℃) : 224~226 (分解) 元素分析値 (C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ · 2HCl として) 理論値 (%) C 60.93 H 6.67 N 18.58 実測値 (%) C 60.72 H 6.98 N 18.56 H ₂ O (%) 58.60 6.84 9.94
239		融点 (℃) : 253~256 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₂ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 69.83 H 7.50 N 3.26 実測値 (%) C 69.60 H 7.49 N 3.27
240		融点 (℃) : 225~226 (分解) 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₄ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 68.31 H 8.60 N 3.22 実測値 (%) C 68.17 H 8.49 N 3.51
241		融点 (℃) : 226~227 (分解) 元素分析値 (C ₂₆ H ₂₂ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 72.17 H 6.92 N 3.01 実測値 (%) C 71.71 H 7.07 N 2.85
242		融点 (℃) : 243~245 (分解) 元素分析値 (C ₂₆ H ₂₂ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 72.17 H 6.92 N 3.01 実測値 (%) C 71.75 H 6.82 N 2.01

表 10 (続 合)

実施例	構 造 式	物 理 化 学 恒 数 (融点、元素分析値、NMR など)
243		融点 (℃) : 191~192 元素分析値 (C ₂₁ H ₂₂ NO ₅ · HCl として) 理論値 (%) C 65.60 H 7.20 N 2.94 実測値 (%) C 65.34 H 7.27 N 2.79
244		融点 (℃) : 219~221 元素分析値 (C ₂₇ H ₂₈ NO ₈ · HCl として) 理論値 (%) C 64.09 H 7.17 N 2.77 実測値 (%) C 63.27 H 7.19 N 2.51 H ₂ O (%) 62.86 7.24 2.72
245		¹ H-NMR (D ₂ O) δ ; 1.10~1.12 (14H, m), 3.84 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.84 (1H, s) 分子式 : C ₁₅ H ₁₄ NO ₃ · HCl
246		融点 (℃) : 182~183 元素分析値 (C ₂₀ H ₁₅ N ₂ O ₅ として) 理論値 (%) C 64.39 H 5.94 N 12.51 実測値 (%) C 64.42 H 5.78 N 12.52
247		融点 (℃) : 240~241 (分解) 元素分析値 (C ₂₆ H ₂₈ NO ₃ · HCl として) 理論値 (%) C 63.46 H 8.95 N 2.85 実測値 (%) C 63.18 H 8.78 N 2.80

第1頁の続き

識別記号

室内整理番号

A 61 K 31/445
31/47
31/495
31/55
C 07 D 211/08
211/40
295/10
401/00
405/12
413/06
471/04

7375-4C

7180-4 C
7180-4 C
6742-4 C
6742-4 C
6742-4 C
6742-4 C
8829-4 C

104 H

⑦發明者 荒木

伸

茨城県つくば市竹園 2-11-6 柏マンション401号

⑦²發明者小笹

實 史

茨城県つくば市吾妻4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑦發明者 窪田

熊彦

茨城県つくば市並木4-15-1 ニューライフ並木406

⑦發明者 小笹

美智子

茨城県つくば市吾妻 4-14-5 ヴィラ・エスポワール
206号

⑦發明者 山 津

濟 實

神奈川県鎌倉市今泉台7-23-7

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載
【部門区分】第3部門第2区分
【発行日】平成9年(1997)1月14日

【公開番号】特開平2-169569
【公開日】平成2年(1990)6月29日
【年通号数】公開特許公報2-1696
【出願番号】特願昭63-324620
【国際特許分類第6版】

C07D 207/09

A61K 31/40 AAM

31/435

31/445

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08

211/40

295/10

401/00

405/12

413/06

471/04 104

【F I】

C07D 207/09 8217-4C

A61K 31/40 AAM

31/435

31/445 9454-4C

31/47

31/495

31/55

C07D 211/08 9284-4C

211/40 9284-4C

295/10 9283-4C

401/00 7602-4C

405/12 7602-4C

413/06 7602-4C

471/04 104 H 7602-4C

手続補正書

明 細 書

平成7年12月22日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

特願第83-324620号

2. 発明の名称

環状アミン誘導体を含有する医薬

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

エーザイ株式会社

4. 代理人

東京都中央区日本橋堀留町1丁目8番11号
日本橋T.Mビル(6388) 弁理士 古 谷 肇
☎ (03) 5663-7808 (代)

5. 補正の対象

明細書全文

6. 補正の内容

別紙の通り

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の方向から開発することが提案され、実際に試みられている。代表的なものとして、抗コリンエステラーゼ阻害剤として、フィズチグミン、テトラヒドロアミノアクリジンなどがあるが、これらの薬剤は効果が十分でない、好ましくない副作用があるなどの欠点を有しており、決定的な治療薬はないのが現状である。

更に、最近コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用もこれらの疾患の治療に有効であることが注目されている。

そこで本発明者らは、この作用を有する化合物について長年にわたって鋭意研究を重ねてきた。

その結果、後で述べる構造式 (I) で示される環状アミン誘導体が、所期の目的を達することが可能であることを見出した。

具体的には下記の構造式 (I) で表される本発明化合物は、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活作用を有し、更に強力かつ選択性の高い抗アセチルコリンエステラーゼ活性を有するため、脳内のアセチルコリンを増量すること、記憶障害モデルで有効であること、及び従来この分野で汎用されているフィズチグミンと比較し、作用持続時間が長く、安全性が高いという大きな特徴を有しており、本発明の価値は極めて高い。

本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼの賦活作用に基づいて見出されたもので、従って中枢性コリン機能、即ち神経伝達物質としてのアセチルコリンの生体内の欠乏が原因とされる種々の疾患の治療・予防に有効である。

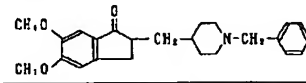
代表的なものとしては、アルツハイマー型老年痴呆に代表さ

1. 発明の名称

環状アミン誘導体を含有する医薬

2. 特許請求の範囲

1. 次の構造式



で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩を有効成分とするコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づく疾患の治療・予防剤。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、新規環状アミン誘導体を有効成分とする医薬に関する。

〔発明に至る背景及び従来技術〕

老年人口が急激に増大する中で、アルツハイマー型老年痴呆などの老年痴呆の治療法を確立することが希望されている。

しかしながら、現在のところ、老年痴呆を薬物で治療する試みは種々なされているが、これらの疾患に根本的に有効とされる薬剤は今のところ存在しない。

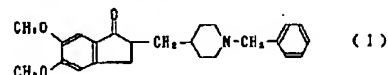
これらの疾患の治療薬の開発は種々の方向から研究されているが、有力な方向としてアルツハイマー型老年痴呆は、脳のコリン作動性機能低下を伴うことから、アセチルコリン前駆物質、

れる各種痴呆があるが、そのほかハンチントン舞踏病、ピック病、晩発性運動異常症などを挙げることができる。

従って、本発明の目的は、医薬としてとりわけ中枢神経系の疾患の治療・予防に有効な新規環状アミン誘導体を提供すること、この新規環状アミン誘導体の製造方法を提供すること、及びそれを有効成分とする医薬を提供することである。

〔発明の構成及び効果〕

本発明の目的化合物は、次の構造式 (I) で表される環状アミン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。

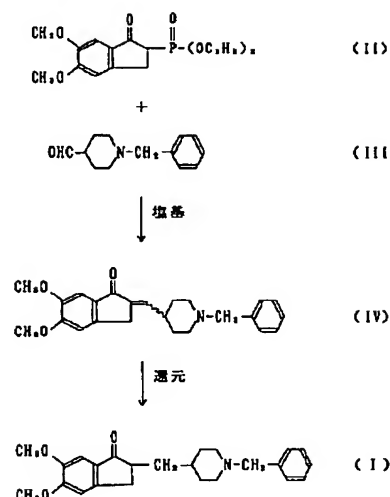


本発明において、薬理学的に許容できる塩とは、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩などの無機酸塩、蟻酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩などの有機酸塩を挙げることができる。

なお、本発明化合物は、不斉炭素を有するので幾何異性体、光学異性体、ジアステレオマーなどが存在しうが、何れも本発明の範囲に含まれる。

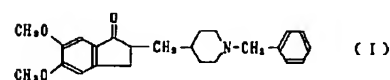
本発明化合物の製造方法は種々考えられるが、代表的な方法について述べれば以下の通りである。

製造方法A



即ち、構造式(II)で表されるホスホネートに構造式(III)で表されるアルデヒド化合物を反応せしめて(Wittig反応)、構造式(IV)で表される化合物を得、次いでこれを接触還元して目的物質の化合物(I)を得ることができる。

Wittig反応を行う際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート(MeONa)、ナトリウムエチラート(ElONa)、t-BuOK、



即ち、構造式(V)で表される5,8-ジメトキシ-1-インダノンと構造式(III)で表されるアルデヒド体を、常法によりアルドール縮合を行い、構造式(IV)で表される化合物を得る。

本反応は、例えばテトラヒドロフランなどの溶媒中でジソプロピルアミンとn-ブチルヘキサン溶液によりリチウムジイソプロピルアミドを生成させ、好ましくは約-80℃の温度でこれに上記の構造式(V)で表される5,8-ジメトキシ-1-インダノンを加える。次いで構造式(III)で表されるアルデヒド体を加えて常法により反応せしめ、室温まで昇温させることによって脱水させ、エノン体である構造式(IV)で表される化合物を得る。

本反応の別方法として、両者(V)と(III)をテトラヒドロフランなどの溶媒に溶解し、約0℃にて、例えばナトリウムメチラートなどの塩基を加えて、室温にて反応させることによる方法によっても製造することができる。

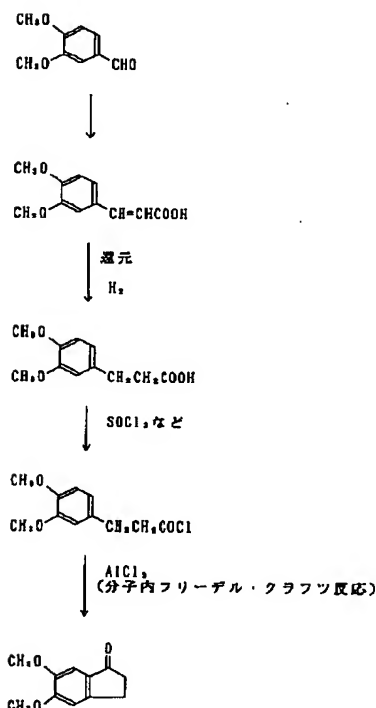
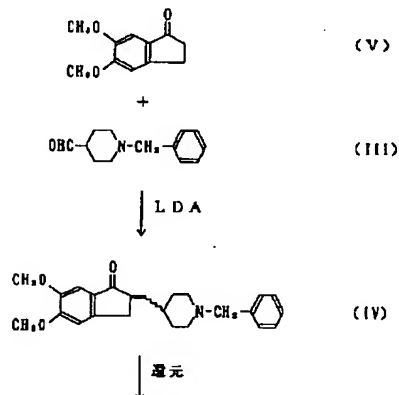
上記の製造方法によって得られたエノン体(IV)を前記に示したと同様の方法により還元することにより、構造式(I)で表される化合物を得ることができる。

なお、製造方法A~Bにおいて、出発物質として用いるインダノン類は市販品を用いるか又は以下の方法により製造される。

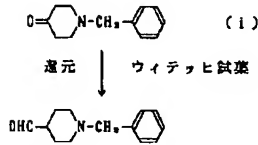
NaHなどを挙げることができる。この溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、ジメチルホルムアミド(DMF)、エーテル、ニトロメタン、ジメチルスルホキシド(DMSO)などを挙げることができる。また、反応温度は室温から100℃程度が好ましい結果を与える。

接触還元を行う際は、例えばパラジウム炭素、ラニーニッケル、ロジウム炭素などを触媒として用いることが好ましい結果を与える。

製造方法B



一方、アルデヒド体は例えば以下の方法により製造することができる。



即ち上記の如く、式(I)で示される化合物を出発物質とし、これを上記の方法によりアルデヒド体とすることにより、目的とする出発物質を得ることができる。

ウィテッチ試薬としては、例えばメトキシメチレントリフェニルホスホランを用いる。

メトキシメチレントリフェニルホスホランは、メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライドとナープチルリチウムとから、例えばエーテル又はテトラヒドロフラン中で生成させる。この中にケトン体を加え、酸処理によってアルデヒドを合成することができる。

以上のようにして得られる構造式(I)の化合物及びその酸付加塩は各種老人性痴呆症、特にアルツハイマー型老年痴呆の治療に有用である。

構造式(I)で示される化合物及びその酸付加塩の有用性を示すために、薬理試験結果を以下に説明する。

実験例1

In vitroアセチルコリンエステラーゼ阻害作用

表 2

化合物	用 量 (mg/kg)	AChE阻害作用 (%)
Saline		0
実施例1 の化合物	1	5 *
	3	17 **
	10	36 **
	30	47 **

実験例3

スコポリアミンの受動回避学習障害に対する作用¹⁾

Wistar系雄性ラットを用い、装置としてはstep through型の明暗箱を使用した。試行の1時間前に被検体を経口投与し、30分前にスコポリアミン0.5mg/kg(ip)を処置した。訓練試行では明室に動物を入れ、暗室に入った直後にギロチンドアを閉め電気ショックを床のグリッドから与えた。5時間後に保持試行として再び動物を明室に入れ、暗室に入るまでの時間を測定し評価した。

効果は生食投与群とスコポリアミン投与群の反応時間の差を100%とし被検体により何%相対したか(Reverse%)で表した。

¹⁾ Z. Bokolanecky & Jarvik: Int. J. Neuropharmacol. 217~222 (1987)

結果を表3に示す。

アセチルコリンエステラーゼ阻害剤として、マウス脳ホモジネートを用いて、Ellmanらの方法¹⁾ に準拠してエステラーゼ活性を測定した。マウス脳ホモジネートに、基質としてアセチルチオコリン、被検体及びDTNBを添加し、インキュベーション後、遊出したチオコリンがDTNBと反応し、生じる黄色産物を412nmにおける吸光度変化として測定し、アセチルコリンエステラーゼ活性を求めた。

被検体のアセチルコリンエステラーゼ阻害活性は50%阻害濃度(IC₅₀)で表した。

結果を表1に示す。

¹⁾ Ellman, G.L., Courtney, K.D., Andres, V. and Featherstone, R.M. (1961) Biochem. Pharmacol., 7, 88~95

表 1

化 合 物	AChE阻害活性 IC ₅₀ (μM)
実施例1の化合物	0.0053

実験例2

Bx vlv. アセチルコリンエステラーゼ阻害作用

ラットに被検体を経口投与し、その1時間後に大脳半球を採取し、ホモジナイズ後、アセチルコリンエステラーゼ活性を測定した。なお、生食食塩水投与群を対照とした。

結果を表2に示す。

表 3

化合物	用 量 (mg/kg)	Reverse%
実施例1 の化合物	0.125	55
	0.25	38

実験例4

コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)賦活活性の測定

ラット胎児の神経細胞の培養並びに神経細胞中コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性の測定

Hefti¹⁾らの方法に準じてラット胎児の神経細胞の培養を行った。ウィスター系雌性ラット17日胎の胎児大脳半球をトリプシン処理した。細胞数を 2×10^4 個/0.5mlに調整し、同時に被検化合物を添加してマイクロプレートに移し、37℃、5%CO₂-95%O₂で7日間培養した。マイクロプレート中の培養神経細胞のChAT活性はPonnum²⁾の方法に準じて測定した。神経細胞培養液に¹⁴C-Acetyl Coenzyme Aを加えて1時間反応させ、生成した¹⁴C-Acetylcholineをテトラフェニルボロン存在下トルエンにて抽出し、液体シンチレーションカウンターにて測定し、ChAT活性を求めた。被検体のChAT賦活作用はコントロール%で表した。結果を表4に示す。

¹⁾ F. Hefti, J. Haylikka, F. Ekenstein, H. Gashp, R. Neuman and M. Schwab, Neuroscience, 14, 55-68 (1985)

²⁾ P. Ponnum: J. Neurochem., 24, 407-409 (1975)

表 4

化 合 物	コリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 賦活活性	
	Conc.	% of Cont.
	10^{-7} M	86
	10^{-8} M	114*
	10^{-9} M	118**

上記の薬理実験例から強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用及びコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有していることが明らかとされた。

本発明化合物(1)は、従来のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤とは構造を著しく異にすること、優れたコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用を有し、更に強力なアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、このほか主作用・副作用巾が大きいこと、作用持続が長いこと、水溶性が高く、且つ極めて安定な化合物であり、製剤上有利であること、及び生体利用率が優れ、first pass effect を受けにくく、且つ脳内移行性もよいなどの特徴を有している。

従って、本発明の目的は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用に基づいて種々の痴呆症、脳血管障害後遺症に有効な化合物を有効成分とする新規な医薬を提供するにある。

なお、本発明化合物について、ラットにおける毒性試験を行ったところ、約100mg/kg以上で重篤な毒性を示さなかった。本発明化合物は、コリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用が

有効なあらゆる疾患に有効である。代表的な疾患をあげれば、各種老人性痴呆症；特にアルツハイマー型老年痴呆、脳卒中（脳出血、脳梗塞）、脳動脈硬化症、頭部外傷などに伴う脳血管障害；脳炎後遺症、脳性麻痺などに伴う注意力低下、言語障害、意欲低下、情緒障害、記憶障害、幻覚・妄想状態、行動異常などの治療、予防、緩解、改善などに有効である。

本発明化合物のコリンアセチルトランスフェラーゼ賦活作用がこれらの疾患に有効なのは、上記の作用により脳内のアセチルコリンが増量されることに基づくものと考えられる。

更に、本発明化合物は強力かつ選択性の高い抗コリンエステラーゼ作用を有するので、これらの作用に基づく医薬としても有用である。

即ち、アルツハイマー型老年痴呆のほか、例えばハンチントン舞踏病、匹克病、晩発性異常症などにも有用である。

本発明化合物をこれらの医薬として使用する場合、経口投与若しくは非経口投与により投与されるが、通常は静脈内、皮下、筋肉内など注射剤、坐薬若しくは舌下錠など非経口投与により投与される。投与量は、症状の程度；患者の年齢、性別、体重、感受性；投与方法；投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類；有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、通常成人1日あたり約0.1～300 mg、好ましくは約1～100mgであり、これを通常1日1～4回にわけて投与する。

本発明化合物を製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で注射剤、坐薬、舌下錠、錠剤、カプセル剤など

の剤型とする。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、懸濁化剤、溶解補助剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮下、筋肉内注射剤とする。その際必要により常法により凍乾乾燥物とすることも可能である。

懸濁剤としての例を挙げれば、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マグロゴール、ヒマシ油脂肪酸エチルエステルなどを挙げるができる。

また安定化剤としては、例えば重碳酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等が、保存剤としては、例えばパラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾールなどを挙げるができる。

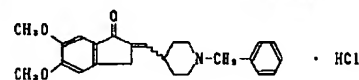
(実施例)

以下に実施例に従って本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の技術的範囲がこれらの実施例の範囲に限定されるものでないことはいうまでもない。

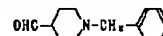
なお、下記の実施例において、NMR の値はすべてフリーピークの測定値を示す。

製 造 例 1

1-ベンジル-4-[(5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデンル]メチルピペリジン・塩酸塩



(a) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒドの合成



メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド 26.0g を無水エーテル 200ml に懸濁させ、1.6M n-ブチルリチウムヘキサン溶液を室温にて滴下した。室温にて30分間攪拌した後、0℃に冷却し、1-ベンジル-4-ピペリドン 14.85g の無水エーテル30ml溶液を加えた。室温にて3時間攪拌した後不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮した。これをエーテルに溶解し、1N塩酸にて抽出した。さらに水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とした後、塩化メチレンにて抽出した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、油状物質5.50g (収率88%)を得た。

これをメタノール40mlに溶解し、1N塩酸40mlを加えた。3時間加熱還流した後、減圧濃縮し、残液を水に溶解後水酸化ナトリウム水溶液にてpH 12 とし、塩化メチレンにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、

減圧濃縮して得られた残液をシリカゲルカラムにて精製し、
標題化合物2.77g (収率54%) を油状物質とした得た。

・分子式: $C_{21}H_{17}NO$

・ $^1H-NMR(CDCl_3)$ δ : 1.40~2.40(7H, m), 2.78(2H, dt),
3.45(2H, s), 7.20(5H, s), 8.51(1H, d)

(b) 1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル)メチルピペリジン・塩酸塩の合成

この反応はアルゴン雰囲気で行った。

無水THF 10ml中にジイソプロピルアミン2.05mlを加え、さらに0℃にて1.6M n-ブチルリチウムヘキサナ溶液8.12mlを加えた。0℃にて10分攪拌した後、-78℃まで冷却し、5,6-ジメトキシ-1-インダノン2.55gの無水THF 30ml溶液とヘキサメチルホスホルアミド2.81mlを加えた。-78℃にて15分攪拌した後、(a)で得た1-ベンジル-4-ピペリジンカルボアルデヒド2.70gの無水THF 30ml溶液を加えた。室温まで徐々に昇温し、さらに室温にて2時間攪拌した後、1%塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分離した。水層を酢酸エチルにて抽出し、さらに合わせた有機層を飽和食塩水にて洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残液をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=500:1~100:1) にて精製した。溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これを塩化メチレン-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物3.40g (収率82%) を得た。

	C	H	N
理論値 (%)	69.30	7.27	3.37
実測値 (%)	69.33	7.15	3.22

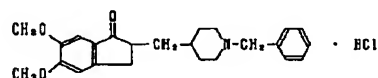
・融点(℃): 237~238 (分解)

・元素分析値: $C_{21}H_{17}NO \cdot HCl$ として

	C	H	N
理論値 (%)	69.64	6.82	3.38
実測値 (%)	69.51	6.78	3.30

実施例 1

1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリル)メチルピペリジン・塩酸塩



製造例1で得られた1-ベンジル-4-((5,6-ジメトキシ-1-インダノン)-2-イリデニル)メチルピペリジン0.40gをTHF 18mlに溶解し、10%パラジウム-炭素0.04gを加えた。室温常圧にて6時間水素添加した後、触媒を濾別し、濾液を減圧濃縮した。この残液をシリカゲルカラム (塩化メチレン:メタノール=50:1) にて精製し、溶出液を減圧濃縮した後、残液を塩化メチレンに溶解し、10%塩酸-酢酸エチル溶液を加え、さらに減圧濃縮して結晶を得た。これをエタノール-IPB から再結晶化し、次の物性を有する標題化合物0.36g (収率82%) を得た。

・融点(℃): 211~212 (分解)

・元素分析値: $C_{21}H_{19}NO \cdot HCl$ として

出願人代理人 古 谷 昭